C 4

FACULTÉ DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1928

THÈSE

N° 356

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PRÉSENTÉE PAR

HENRI LECONTE

Ancien Externe des Hôpitaux

Né à Aix-les-Bains (Savoie), le 20 Octobre 1901

LA PROPHYLAXIE ACTUELLE

DE LA

DIPHTÉRIE

Président : M. NOBÉCOURT, *Professeur*

PARIS

AMÉDÉE LEGRAND, ÉDITEUR

93, BOULEVARD SAINT-GERMAIN

1928

Art

THESE

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

1 Le.

FACULTÉ DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1928

THÈSE

N°.....

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PRÉSENTÉE PAR

HENRI LECONTE

Ancien Externe des Hôpitaux

Né à Aix-les-Bains (Savoie), le 20 Octobre 1901

LA PROPHYLAXIE ACTUELLE

DE LA

DIPHTÉRIE

Président : M. NOBÉCOURT, *Professeur*

PARIS

AMÉDÉE LEGRAND, ÉDITEUR

9.., BOULEVARD SAINT-GERMAIN

—

1928

LE DOYEN. . . . . M. ROGER.

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIERE.
Anatomie médico-chirurgicale	CUNÉO.
Physiologie	ROGER.
Physique médicale	STROHL.
Chimie organique et chimie générale	DESGREZ.
Bactériologie	LEMIERRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	Marcel LABBÉ.
Pathologie médicale	SICARD.
Pathologie chirurgicale	LECÈNE.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	LŒPER.
Hygiène	N.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	MÉNÉTRIER.
Pathologie expérimentale et comparée	RATHERY.
Clinique médicale	CARNOT. BEZANÇON. ACHARD. WIDAL.
Hygiène et clinique de la première enfance	MARFAN.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	JEANSELME.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	TEISSIER.
Clinique chirurgicale	DELBET. HARTMANN. LEJARS. GOSSET.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	LEGUEU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE. BRINDEAU. JEANNIN.
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	VAQUEZ.
Clinique oto-rhino-laryngologique	SEBILEAU.
Clinique thérapeutique chirurgicale	DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Professeur sans chaire	RRANCA.
Hydrologie, thérapeutique et climatologie	M. VILLARET.
Clinique de la tuberculose	L. BERNARD.

II. — AGRÉGES EN EXERCICE

MM.	
ABRAMI	Pathologie médicale
ALAJOUANINE	Neurologie et psychiatrie.
AUBERTIN	Pathologie médicale.
BASSET	Pathologie chirurgicale
BAUDOUIN	Pathologie médicale.
BINET	Physiologie.
BLANCHETIÈRE	Chimie biologique.
BROCQ	Pathologie chirurgicale.
BRULÉ	Pathologie médicale.
CADENAT	Pathologie chirurgicale
CHABROL	Pathologie médicale.
CHIRAY	Pathologie médicale
CLERC	Pathologie médicale.
DEBRÉ	Hygiène.
DOGNON	Physique.
DONZELOT	Pathologie médicale.
DUVOIR	Médecine légale.
ÉCALLE	Obstétrique.
FIESSINGER	Pathologie médicale.
GARNIER	Pathologie expérimentale.
GATELLIER	Pathologie chirurgicale.
HARVIER	Pathologie médicale.
HEITZ-BOYER	Urologie.
HOVELACQUE	Anatomie.
HUTINEL	Pathologie médicale.
JOYEUX	Parasitologie.
LABBÉ (Henri)	Chimie biologique
LARDENNOIS	Pathologie chirurgicale.
LEMAITRE	Oto-rhino-laryngie.
LÉVY SOLAL	Obstétrique.
LHERMITTE	Pathologie mentale.
LIAN	Pathologie médicale.
LEROUX	Anatomie pathologique.
MATHIEU	Pathologie chirurgicale.
METZGER	Obstétrique.
MONDOR	Pathologie chirurgicale
MOURE	Pathologie chirurgicale.
MULON	Histologie.
PHILIBERT	Bactériologie.
QUÉNU	Pathologie chirurgicale.
RICHET Fils	Physiologie.
SÉZARY	Dermatologie et syphiligraphie.
VALLERY-RADOT (Pasteur)	Pathologie médicale.
VAUDESCAL	Obstétrique.
VELTER	Ophtalmologie.
VERNE	Histologie.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.	
BUSQUET	Pharmacologie.
GUÉNIOT	Obstétrique.
LEQUEUX	Obstétrique.
NEVEU-LEMAIRE	Parasitologie.
RETTERER	Histologie.
TANON	Pathologie médicale.
ZIMMERN	Physique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE

à titre permanent

MM.	
ALGLAVE	Clinique chirurgicale.
AUVRAY	Clinique chirurgicale.
CHEVASSU	Clinique chirurgicale.
LAIGNEL-LAVASTINE	Clinique médicale.
LE LORIER	Clinique obstétricale.
LEREBOULLET	Clinique médicale infantile.
LÉRI	Clinique médicale.
MOCQUOT	Clinique chirurgicale.
PROUST	Clinique chirurgicale.
SCHWARTZ	Clinique chirurgicale.
GOUGEROT	Clinique médicale.

V. — CHARGÉS DE COURS

MM. MAUCLAIRE, agrégé	Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidents du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes.
FREY	Stomatologie.
CHAILLEY-BERT	Éducation physique.
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.

Par délibération en date du 9 Décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE :

MA MÈRE

MON FRÈRE

A MA FEMME

A MA FILLE

A MON PÈRE

A MES PARENTS

A MES AMIS

A M. le Professeur NOBÉCOURT

Professeur de clinique médicale infantile
a la Faculté de Médecine de Paris
Médecin de l'Hopital des Enfants Malades
Membre de l'Académie de Médecine

Qui a bien voulu nous faire l'honneur de présider cette thèse.

A NOTRE MAITRE

M. le Docteur P. LEREBOULLET

Professeur agrégé a la Faculté de Médecine de Paris
Médecin de l'Hopital des Enfants Malades

Qui nous a inspiré ce travail et guidé dans son élaboration.
Hommage de notre reconnaissance et de nôtre respectueux dévouement.

A M. le Docteur G. RAMON

Chef du service de l'Institut Pasteur de Garches

En témoignage de respectueuse gratitude pour l'accueil bienveillant et les précieux conseils que nous avons trouvés près de lui.

A M. le Docteur LOISEAU

Chef de Laboratoire a l'Institut Pasteur

Avec l'expression de notre profonde reconnaissance.

A M. le Docteur GOURNAY

Chef de Laboratoire a la Faculté de Médecine

Qui a toujours été pour nous un amical conseiller.

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX :

M. le Professeur LEJARS

M. le Docteur WIART

M. le Professeur agrégé LÉRI

M. le Docteur TRÉMOLIÈRES

M. le Docteur LAUBRY

M. le Docteur TOURAINE

AVANT-PROPOS

Parmi les questions d'hygiène sociale, il en est une qui, depuis quelques années, tient une toute première place : la prophylaxie de la diphtérie, problème complexe, qui semble cependant en voie d'être résolu.

De nouvelles et remarquables méthodes préventives, dont les résultats s'avèrent chaque jour plus concluants, service de notre maître, le Docteur P. Lereboullet, qui ignorera la diphtérie.

Nous nous proposons d'exposer ces méthodes et leur mise en œuvre telle que nous avons pu l'étudier dans le service de notre maître, le docteur P. Lereboullet, qui nous a donné l'idée première de ce travail.

Son enseignement journalier, ses bienveillants conseils, joints à l'expérience sans cesse grandissante apportée par le Centre de Prophylaxie antidiphtérique qu'il a créé à l'Hôpital des Enfants-Malades, nous ont été une aide précieuse.

Nous l'en remercions vivement ici et l'assurons de notre profonde gratitude.

Nous remercions également le Docteur Gournay, qui a grandement facilité notre tâche et lui exprimons toute notre reconnaissance.

CHAPITRE PREMIER

LA PROPHYLAXIE ANCIENNE DE LA DIPHTÉRIE

Nous envisagerons tout d'abord, dans un rapide exposé, en quoi consistait jusqu'à maintenant la prophylaxie de la diphtérie.

1° Les mesures légales

Il existe, avant tout, un certain nombre de mesures de première nécessité prévues par les lois en vigueur (loi du 15 février 1902, décret du 14 août 1914).

La déclaration des cas de diphtérie est obligatoire (maladie n° 6). Elle doit même être effectuée pour toutes les formes cliniques de diphtérie : et l'on conçoit ainsi, dès que l'on aborde la question de la prophylaxie antidiphtérique, l'importance de l'examen bactériologique systématique, qui décèlera les formes frustes ou anormales, si fréquentes et souvent aussi graves de la diphtérie la plus typique, et qui permettra de *dépister les porteurs de germes* sains.

L'isolement est aussi prévu par la loi. Mais pour qu'il soit efficace, il doit durer tant que le malade est contagieux, et c'est là une des grosses difficultés de la prophylaxie : certains convalescents sont en effet des porteurs de germes prolongés, et il est impossible cependant d'imposer à de tels sujets une séquestration de plusieurs mois. La recherche de la virulence des germes pourrait apporter la solution du problème, mais elle n'est pas d'une technique assez simple pour être couramment pratiquée.

Quant à l'isolement des porteurs de germes sains, il se heurte à des difficultés plus grandes encore, un individu bien portant ne pouvant aisément accepter une claustration prolongée (1).

Enfin *la désinfection* des locaux et des objets souillés par les porteurs de germes est également une mesure prescrite.

2° Les autres mesures prophylactiques habituellement employées sont destinées :

— Les unes à empêcher le malade de nuire à son entourage.

— Les autres à protéger les sujets sains.

— Les premières consistent dans la désinfection des muqueuses : aucun des produits antiseptiques employés en lavages, gargarismes, inhalations n'a donné satisfaction.

L'application locale de sérum antidiphtérique (pastilles Martin pour la gorge, poudre de sérum en inhalation ou pulvérisation pour les fosses nasales) semble avoir donné de meilleurs résultats.

---

(1) Il est à noter d'ailleurs que la mise en liberté des porteurs de germes après 2 prélèvement négatifs à huit jours d'intervalle peut parfois être prématurée : ces deux prélèvement négatifs ne constituent pas un test de guérison absolu et le portage pendant la convalescence, peut être sujet à des intermittences de deux à trois semaines

Cette méthode est cependant actuellement encore la seule couramment employée.

L'insufflation d'air chaud est un procédé quelquefois employé. En réalité, il n'existe aucun moyen de désinfecter sûrement et complètement les muqueuses.

— La protection du sujet sain est réalisée par *la sérothérapie préventive*. Bien qu'elle ait été souvent pratiquée sans indications précises, à dose insuffisante et sans s'entourer de toutes les précautions indispensables, l'injection préventive de sérum antidiphtérique n'en constitue pas moins une remarquable méthode prophylactique. Mais la sérothérapie exposant à des accidents parfois redoutables, l'injection du sérum est souvent faite avec une certaine appréhension, après une temporisation malencontreuse, à dose minime, bref dans des conditions qui la rendent inefficace.

En résumé, récemment encore, la prophylaxie de la diphtérie était contenue tout entière dans les formules suivantes :

— Déclaration de la maladie. Isolement du malade.

— Dépistage, isolement et traitement des porteurs de germes.

— Sérothérapie préventive.

— Désinfection des locaux.

Nous n'avons envisagé ici que les mesures prises en foyer épidémique. Mais, en dehors de ces circonstances, la prophylaxie était pour ainsi dire inexistante : bien que la vaccination préventive à l'aide de mélanges de toxine et d'antitoxine ait été préconisée par quelques auteurs, elle semblait encore une méthode peu sûre, et restait, en France du moins, du domaine de l'expérimentation.

CHAPITRE II

LES NOUVELLES ACQUISITIONS

INTRODUCTION

Avant d'entreprendre l'étude des procédés modernes de prophylaxie, il est indispensable de rappeler brièvement la méthode qui permet de contrôler l'immunité à l'égard de la diphtérie.

La réaction de Schick, bien que sa découverte remonte déjà à 14 ans est cependant encore, à l'heure actuelle, la seule épreuve permettant de distinguer les individus réceptifs des réfractaires (1).

La technique de cette réaction consiste à pratiquer au niveau de la face antérieure du tiers supérieur de l'avant-bras une injection intradermique de deux dixièmes de cc de toxine diphtérique diluée, représentant un cinquantième de la dose mortelle pour un cobaye.

La réaction est positive lorsque l'injection provoque

(1) Nous ne parlerons pas de la méthode de ROMER qui consiste à titrer le pouvoir antitoxique du sérum humain par injection intradermique chez le cobaye d'un mélange de ce sérum et d'une toxine étalon. Il s'agit là d'un procédé de laboratoire.

une zone de rougeur de un à deux cm. de diamètre, accompagnée d'infiltration légère des tissus, apparaissant dans les 24 à 48 heures, présentant son maximum d'intensité vers le cinquième jour et persistant de sept à dix jours. La réaction laisse par la suite, après desquamation, une pigmentation brunâtre et durable de la peau. Cette réaction positive indique que le sérum sanguin de l'individu n'a pas un pouvoir antitoxique suffisant pour neutraliser la toxine injectée : on a pu établir expérimentalement que le sérum contient dans ce cas moins de 1/30 d'unité antitoxique par cc : le sujet peut contracter la diphtérie. Il est réceptif.

La réaction est négative, au contraire, lorsqu'on n'observe aucune modification des téguments. La toxine a dans ce cas été neutralisée par un sérum contenant au moins 1/30 d'unité antitoxique par cc : le sujet est immunisé vis-à-vis de la diphtérie. Il est réfractaire.

Cette méthode est en réalité d'une application assez difficile, du fait de l'existence de fausses réactions.

On appelle ainsi des réactions qui apparaissent très précocement, qui présentent leur maximum d'intensité dans les 48 heures et commencent à s'effacer vers le troisième jour sans desquamation consécutive.

Ces fausses réactions ont toujours été considérées comme l'expresion locale d'un état d'hypersensibilité de l'organisme vis-à-vis des substances albuminoïdes.

Pour les distinguer plus aisément des véritables réactions positives, on pratique, en même temps que la première injection, dans l'avant-bras du côté opposé, une injection intradermique de 2/10 de cc de la même dilution de toxine, mais préalablement chauffée à 75° pendant 5 minutes au bain-marie : la toxine est ainsi détruite tandis que les protéines ne sont pas sensiblement modifiées. Si une réaction se produit de ce côté ce ne pourra donc être qu'une fausse réaction : en comparant les deux

avant-bras il deviendra donc facile de connaître le résultat, de faire la « lecture » de l'épreuve.

Ces fausses réactions qui, pendant longtemps ont été considérées comme un phénomène insignifiant, ont pris, depuis les travaux modernes sur l'immunisation antidiphtérique, un certain intérêt : c'est pourquoi nous y avons tant insisté.

La fausse réaction de Schick révèlerait en effet une sensibilisation à l'égard des *protéines du bacille diphtérique*.

Il ne s'agirait donc pas là d'une réaction banale vis-à-vis de protéines indéterminées mais d'une véritable réaction spécifique.

Nous verrons plus loin en envisageant la question de l'allergie, la signification que l'on peut attribuer à cette fausse réaction et sa valeur pronostique au point de vue des réactions vaccinales.

Quant à la place qui revient à la réaction de Schick parmi les méthodes de prophylaxie de la diphtérie, il faut convenir qu'elle est actuellement assez réduite.

Son utilité n'est certes pas discutable, et, comme nous le verrons au cours de cetet étude, pendant les essais d'immunisation en particulier, elle rend de très précieux services.

Mais ses indications en dehors de l'expérimentation sont restreintes.

Tout d'abord, elle n'est pratiquement pas utilisable chez les tout jeunes enfants :

Jusqu'à 6 mois, ses résultats sont erronés.

De 6 mois à 2 ans, 80 p. 100 des enfants sont réceptifs : le Schick est donc presque inutile.

De plus, sans parler de la difficulté que l'on peut éprouver à se procurer la dilution de toxine, sans faire in-

tervenir non plus le temps nécessaire pour faire 2 injections intradermiques à une collectivité importante, le principal reproche que l'on puisse faire à cette méthode est l'attente trop longue entre l'injection et la lecture des résultats.

Un intervalle de plusieurs jours est nécessaire : or, en matière de prophylaxie, et surtout pour la diphtérie, il faut non seulement agir, mais agir vite. Une méthode lente comme la réaction de Schick ne peut donc être utilisée que dans des conditions particulièrement favorables.

LA VACCINATION ANTIDIPHTÉRIQUE — L'ANATOXINE

Caractère fondamental des différents vaccins

On sait quelle est, en matière de diphtérie l'importance de la *toxine*.

— Au point de vue clinique cette importance n'est plus à démontrer.

— Au point de vue biologique nous avons vu que l'on utilise pour l'intradermo-réaction de Schick une dilution de toxine.

— Enfin le sérum antidiphtérique actuellement universellement employé est avant tout un sérum antitoxique.

Cette prééminence de la toxine dans la toxi-infection diphtérique devait donc également entrer en ligne de compte pour la préparation des vaccins : la vaccination, quelle que soit la technique employée devait donc être une *vaccination antitoxique*.

Tous les procédés d'immunisation antidiphtérique sont basés sur l'emploi de la toxine neutralisée, atténuée ou modifiée.

Les anciens vaccins. - Les anciens vaccins n'ont plus, depuis la découverte de l'anatoxine, qu'un intérêt historique. Nous ne ferons donc que les citer rapidement en indiquant leurs nombreux inconvénients qui en restreignaient considérablement l'emploi. Nous insisterons au contraire sur l'anatoxine, seul vaccin antidiphtérique dont le maniement soit simple et facile, et qui, du fait de tous ses avantages, doit entrer désormais dans la pratique courante.

1° L'immunisation par la toxine pure, chauffée à 65-70°, que Fraenkel, en 1890, pratiqua avec succès chez des animaux, n'est pas applicable à l'homme, en raison des

graves risques de nécrose. Si, d'autre part, on essaie d'atténuer la toxicité par addition d'une solution de Lugol (Roux et Martin), d'iode trichloruré (Behring) ou de formol, comme Anderson le tenta pour la première fois en 1907, on atténue en même temps le pouvoir immunisant de la toxine; or le contrôle précis de la destruction du pouvoir toxique d'une part, de la conservation d'un pouvoir antigène suffisant d'autre part, n'étant pas possible, les toxines modifiées par un agent physique ou chimique quel qu'il soit étaient inutilisables pour la vaccination antidiphtérique.

2° Les vaccins les plus employés jusqu'à ces dernières années ont été des mélanges de *toxine* et d'*antitoxine*.

a) Behring en Allemagne, Park et Zincher en Amérique ont préparé des mélanges *hyponeutralisés*, à excès de toxine.

— Le vaccin de Behring est loin d'être inoffensif : six cas de mort ont été constatés en 1925 dans une clinique de Vienne chez des enfants injectés. Ce fait seul suffirait à faire écarter ce procédé ; ajoutons cependant que les réactions, chez l'enfant au-dessus de deux ans, sont généralement vives, que l'immunité est lente à s'établir et de courte durée (un an et demi ou deux ans), que le mélange enfin est *instable*, pouvant en quelques mois devenir franchement toxique.

D'ailleurs, au point de vue purement pratique, la technique de la vaccination est assez compliquée, nécessitant plusieurs injections *probatoires* intra-cutanées, une injection *sensibilisante* et une injection *immunisante*, avec une appréciation exacte du degré des réactions après chaque injection.

— Le vaccin de Park et Zingher présente les mêmes inconvénients : instabilité surtout, d'où *insécurité* du procédé, développement de l'immunité très lent;

b) Blum en Amérique, Bieber en Allemagne, Bohnes et Lévy en France, ont préparé des mélanges toxine-antitoxine exactement neutralisés, mais dont l'instabilité, comme pour les vaccins précédents, rend l'emploi dangereux;

c) Enfin Lœwenstein en Autriche, J. Renault et P.-P. Lévy en France, ont obtenu des résultats intéressants avec des mélanges hyperneutralisés et dont la préparation est extemporanée; toute crainte de variation dans la toxicité est, de ce fait, écartée. L'immunité est obtenue seulement en trois ou quatre mois dans la proportion de 80 à 90 p. 100 des cas après trois injections.

En résumé, des divers procédés que nous venons de passer rapidement en revue, le dernier seul, malgré son efficacité limitée, était à retenir, l'insécurité des précédents ne permettant pas de les employer couramment et facilement comme doit l'être un vaccin antidiphtérique.

Mais actuellement, ce procédé lui-même doit être abandonné, la découverte par M. Ramon de l'anatoxine nous apportant le seul vaccin désormais utilisable.

L'ANATOXINE

Définition. — L'anatoxine est un produit de transformation de la toxine diphtérique qui est absolument *dépourvu de toxicité* et possède cependant *toutes les qualités antigènes* de la toxine d'où il est issu.

Caractères de la toxine. — En effet, la toxine diphtérique, on le sait, est douée d'un triple pouvoir :

Toxique,

Antigène,

Et floculant : mise en présence in vitro d'antitoxine, elle donne lieu au phénomène spécifique de la floculation et cela d'autant plus vite que la saturation

réciproque des deux produits a été plus complète. Ce pouvoir floculant de la toxine a d'ailleurs été utilisé pour le titrage du sérum antidiphtérique en mettant en présence une toxine-étalon et des volumes progressivement décroissants de sérum antidiphtérique.

Or, des trois propriétés de la toxine, la toxicité est certainement la plus fragile, alors qu'au contraire le pouvoir antigène est relativement stable, et surtout, ainsi que l'a établi M. G. Ramon, *il est proportionnel au pouvoir* floculant. On conçoit dès lors l'intérêt considérable du phénomène de floculation qui permet de titrer à l'aide de sérum antidiphtérique-étalon, le pouvoir antigène d'une toxine.

Mode de préparation et caractères de l'anatoxine

Il restait à trouver en somme quelle préparation on devait faire subir à la toxine pour lui faire perdre son pouvoir toxique tout en conservant son pouvoir floculant et par conséquent sa valeur antigène ou immunisante.

M. Ramon, en additionnant la toxine diphtérique d'aldéhyde formique, dans la proportion de trois à quatre pour mille et en la faisant séjourner un mois à l'étuve à 40° a préparé un vaccin qui répond aux conditions requises : c'est *l'anatoxine*.

Il convient d'ajouter qu'en plus de ses qualités essentielles (innocuité, valeur immunisante et pouvoir floculant), l'anatoxine présente des caractères de *stabilité* de son pouvoir antigène d'une part, de son innocuité d'autre part, vérifiés par de nombreuses expériences et qui ont évidemment une grande importance au point de vue pratique.

Ajoutons enfin que l'anatoxine résiste à la chaleur à 65-70° (contrairement à la toxine) ce qui permet sa tyndallisation.

Conditions biologiques de la vaccination. Rôle du terrain. — Envisageons maintenant, afin de mieux comprendre comment on doit pratiquer la vaccination, dans quelles conditions se présente une collectivité quelconque au point de vue de ses capacités d'immunisation.

1° *La réceptivité.* — On sait que la réceptivité à la diphtérie est éminemment variable d'un sujet à l'autre. La réaction de Schick permet actuellement de distinguer, nous l'avons vu, les individus réceptifs des réfractaires. Ces derniers ont acquis leur immunité dans l'immense majorité des cas par auto-vaccination du fait du séjour en milieu infecté.

Notre maître, M. Lereboullet, a particulièrement insisté sur cette question de l'*immunisation spontanée occulte* contre la diphtérie, qu'il a étudiée dans les milieux hospitaliers surtout, avec M. Joannon; il a montré notamment comment, à l'hôpital, des enfants acquièrent l'immunité, à condition que leur séjour y soit assez long, que l'intensité du contage soit faible et qu'ils ne soient pas en état de moindre résistance du fait d'une affection intercurrente grave. Cette immunisation s'accompagne parfois de manifestation clinique légère : angines érythémateuses discrètes, coryzas bénins. Mais souvent aussi elle est absolument silencieuse.

2° *L'allergie.* — Mais cette immunisation est lente, progressive, se faisant par étapes successives : entre la réceptivité et l'immunité existent de nombreux points de passage. La réaction de Schick ne permet pas d'apprécier ces stades intermédiaires. Et cependant au cours d'une épidémie de diphtérie, parmi différents sujets à Schick positifs placés dans les mêmes conditions, certains contractent une diphtérie typique alors que d'autres acquièrent au contraire, du fait même de leur séjour en milieu épidémique, une réaction de Schick négative sans manifestation clinique.

L'étude de l'état d'*allergie* diphtérique a permis de comprendre la différence qui existe entre deux individus apparemment dans le même état de réceptivité.

Chez l'un l'immunité toxinique, insuffisante pour rendre le Schick négatif, est cependant en voie d'installation; mais il est en même temps en état d'hypersensibilité protéinique : son anatoxi-réaction (1) serait positive, il est en état d'allergie. Ce sujet réceptif mais allergique qui a déjà eu autrefois des contacts microbiens minimes a répondu à un nouveau contage, non par la maladie mais par une immunisation définitive. L'allergie a fait place à l'immunité.

Chez l'autre au contraire, sujet franchement réceptif, neuf, non allergique, le contage a provoqué l'éclosion de la maladie.

3° *La réactivité naturelle.* — Mais si cette notion de l'allergie est importante pour comprendre comment s'acquiert l'immunisation spontanée et par conséquent aussi l'immunisation provoquée, il est un autre facteur qui joue un grand rôle dans le passage de l'état réceptif à l'état réfractaire : c'est l'aptitude défensive individuelle, essentiellement variable suivant les individus et qui n'est autre que la faculté d'élaborer de l'antitoxine à l'occasion du moindre stimulus. Cette réactivité *naturelle* est forte chez certains dont l'immunisation est alors facile. Elle est faible au contraire chez d'autres : ce sont les sujets hyperréceptifs qui sont voués : d'une part à contracter trop facilement la diphtérie; d'autre part à acquérir difficilement réfractaire.

Ces quelques notions permettent de comprendre com-

(1) L'anatoxi-réaction est une intradermo-réaction spécifique de sensibilisation aux protéines diphtériques pratiquée avec dilution à 1% d'anatoxine.

ment, même en possédant un vaccin doué de toutes les qualités que présente l'anatoxine, la vaccination soit encore une opération moins simple en pratique qu'en théorie.

On ne s'adresse pas en effet à un ensemble de sujets identiques, mais au contraire essentiellement différents quant à leur capacité d'immunisation :

— Les uns sont franchement réceptifs : leur immunisation est utile, mais sera longue;

— d'autres sont allergiques et auront besoin de moindre dose de vaccin pour s'immuniser;

— d'autres encore jouissent déjà d'une immunité complète acquise spontanément : ils sont réfractaires; leur vaccination sera donc inutile (1).

Enfin le facteur individuel, impossible à apprécier, laisse prévoir de nombreux mécomptes dans la vaccination. Certes, les sujets à réactivité forte s'immuniseront facilement; mais comment rendre réfractaires les hyperréceptifs qui, dans les conditions ordinaires de la vie, ne s'immunisent pas?

Ce problème est résolu par les faits plus que par le raisonnement. La vaccination antidiphtérique par l'anatoxine est aujourd'hui pratiquement réalisée.

Si le *terrain* intervient pour favoriser la maladie ou entraver l'élaboration spontanée de l'immunité, il ne fait pas échec à l'efficacité de la méthode de Ramon.

Immunisation par l'anatoxine

1° *Immunisation des animaux :*

a) Les premiers essais d'immunisation par l'anatoxine ont été tentés chez le cobaye, animal qu'il est presque impossible d'immuniser avec la toxine pure, même diluée.

(1) La vaccination des sujets déjà immunisés spontanément, comme elle se pratique couramment dans les collectivités où il est impossible de faire auparavant un SCHICK, est absolument inoffensive.

Dix-huit jours après une injection de 1 cc. d'anatoxine qui n'a donné lieu à *aucun signe précoce ou tardif d'intoxication locale ou générale*, ces animaux résistent à plusieurs doses de toxine mortelles pour les cobayes témoins. Après deux injections de 1 cc. d'anatoxine à trois semaines d'intervalle, les cobayes résistent à plusieurs centaines et même plusieurs milliers de doses mortelles de toxine.

b) D'autre part, l'anatoxine peut se substituer avec avantage à la toxine pour l'immunisation et l'hyperimmunisation des chevaux en vue de la préparation du sérum antidiphtérique. Alors qu'il fallait 20 à 30 injections de toxine demandant deux à trois mois, injections qui n'étaient pas sans risques pour la santé des animaux, les quantités d'anatoxine nécessaires (1.000 à 1.100 cc.) sont faites en six à dix injections, demandant trois à cinq semaines et ne déterminant aucune réaction.

L'antitoxine des sérums ainsi obtenus présente les mêmes caractères et les mêmes propriétés que celle des sérums antérieurement préparés avec une toxine non transformée.

Quant à la richesse en antitoxine des sérums fournis, dix jours après une première injection de 25 cc., les sérums titrent jusqu'à 100, 200 et même 300 unités antitoxiques au cc. A la fin de la période d'hyperimmunisation, la moyenne des valeurs des sérums obtenus est de plus de 500 unités.

Disons en passant que cette moyenne peut encore être notablement augmentée en additionnant l'anatoxine d'un peu de poudre de tapioca.

Telles furent les premières applications expérimentales de l'anatoxine : les résultats obtenus chez les animaux autorisaient son emploi pour des essais de vaccination antidiphtérique chez l'homme.

2° *Immunisation de l'homme* :

Nous rapporterons plus loin en détail les principales tentatives d'immunisation faites jusqu'à ce jour.

Nous citerons seulement ici les conclusions de M. Ramon (1), tirées des résultats des premiers essais : « C'est qu'avec deux injections sous-cutanées d'anatoxine, la première de un demi cc., la seconde de un cc., faites à une vingtaine de jours d'intervalle, on peut en cinq à six semaines chez 90 à 95 p. 100 des enfants, en deux mois, chez 98 à 100 p. 100 obtenir le degré d'immunité indiqué par la transformation en réactions de Schick négatives de réactions qui étaient positives immédiatement après la première injection d'anatoxine ».

Les quelques sujets présentant encore deux mois après la première injection un Schick faiblement positif, sont rapidement immunisés par une troisième injection d'anatoxine qui négative leur réaction.

Ajoutons à cela que le dosage du pouvoir antitoxique du sérum sanguin des vaccinés par la méthode de Romer a été pratiqué à l'hôpital Pasteur lors des premiers essais : il a permis de constater une augmentation rapide de la richesse en antitoxine : de un dixième d'unité avant vaccination à quatre ou cinq unités huit jours après injection de un demi cc. d'anatoxine; de un dixième d'unité à 10 unités, huit jours après deux injections d'anatoxine.

Technique de la vaccination

La technique actuellement adoptée dans le service de M. Lereboullet et qu'une expérience déjà longue a permis de fixer avec précision, comporte :

Trois injections sous-cutanées d'anatoxine :

La première de un demi cc.

(1) Annales de l'Institut Pasteur — janvier 1925.

La deuxième de un cc. trois semaines après la première.

La troisième de un cc. et demi, quinze jours après la deuxième.

Le temps qui sépare les injections n'est pas indifférent. L anatoxine en effet a non seulement pour résultat de produire un certain taux d'antitoxine humorale, mais aussi de provoquer l'apparition de la réactivité spécifique, c'est-à-dire de l'aptitude à élaborer de l'antitoxine : il semble que la première injection installe cette réactivité alors que les suivantes l'exploitent et provoquent l'apparition d'une quantité notable d'antitoxine. Mais il faut un certain délai pour que l'organisme sache fabriquer de l'antitoxine et deux injections trop rapprochées n'ont pas plus d'effet qu'une seule.

Quant au nombre des injections il est certain que beaucoup de sujets sont immunisés après les deux premières : mais l'innocuité de l'anatoxine permet d'employer uniformément cette méthode des trois injections. L'immunisation de tous les sujets, même des plus réceptifs est ainsi obtenue à coup sûr sans que l'on soit obligé de faire des Schick de contrôle, ce qui est pratiquement impossible dans les collectivités importantes.

Avec cette technique, on obtient une immunité en quatre à six semaines chez 98 à 100 p. 100 des sujets vaccinés.

Les réactions et accidents possibles

La vaccination par l'anatoxine peut donner lieu à des réactions en réalité assez rares et *sans aucune gravité*.

La réaction locale est caractérisée par l'apparition, au point d'injection, d'un petit placard rouge, douloureux, un peu œdématié. Il survient le lendemain de l'injection, persiste 24 à 48 heures, puis tout rentre dans l'ordre. On pense actuellement que ces réactions locales sont dues au phénomène de l'allergie et s'apparentent étroitement à

l'anatoxi-réaction de Zœller : elles surviennent en effet souvent, soit chez les convalescents récents de diphtérie, soit chez des enfants qui pour une autre affection ont fait un séjour prolongé à l'hôpital, en un mot, chez les sujets non immunisés, mais sensibilisés aux protéines, donc allergiques.

Ces réactions, répétons-le ne présentent aucun caractère de gravité : souvent d'ailleurs lorsque la première injection a provoqué une réaction, la deuxième n'en provoque pas, l'état d'allergie du sujet ayant été très atténué par première injection d'anatoxine.

D'autre part, l'âge a une influence certaine sur l'intensité des réactions : nous envisagerons plus loin cette question.

Quant à la *réaction générale*, il n'existe aucun parallélisme entre elle et la réaction locale. Si celle-ci peut s'accompagner parfois de fièvre, l'élévation de température est d'autres fois le seul symptôme réactionnel : fièvre à 38° ou 39° (rarement plus élevée), sans frisson, sans nausée, sans abattement, cédant en deux ou trois jours, cette réaction ne comporte, elle non plus, aucune gravité.

Il n'y a pas de *contre-indication* à l'emploi de l'anatoxine. M. Lereboullet conseille cependant de s'abstenir chez tout enfant malade, temporairement fatigué, suspect de maladie contagieuse, atteint d'infection cutanée. Rappelons enfin qu'il ne saurait être question de sensibilisation comme pour le sérum : aucun accident de ce genre n'est à redouter, l'anatoxine est un vaccin, et il n'y a aucun rapport entre elle et le sérum qui a pu être administré antérieurement ou qui doit être ultérieurement injecté.

Il nous faut mentionner ici un inconvénient de la vaccination par l'anatoxine signalé par certains auteurs : pour eux, les injections vaccinales seraient immédiate-

ment suivies d'une période négative, *anergique* en quelque sorte, et préparant l'immunité. Les sujets vaccinés seraient donc momentanément plus réceptifs à la diphtérie; et ces auteurs signalent le danger de la vaccination dans les milieux où l'on soupçonne l'existence de porteurs de germes.

En fait, d'après les nombreuses vaccinations faites jusqu'à ce jour, on a pu acquérir à ce sujet une notion certaine : l'injection d'anatoxine ne crée pas de phase négative.

Il n'est pas douteux que l'on puisse observer quelquefois des angines au cours de la vaccination. Il peut même s'agir d'angines diphtériques typiques : l'immunisation apparaît seulement à partir de la quatrième semaine de la vaccination, et, jusqu'à cette période, les sujets vaccinés sont exposés à la contagion dans la même proportion que les sujets non vaccinés.

Mais il s'agit bien souvent de réactions angineuses passagères, susceptibles d'ailleurs de guérir spontanément, et ce que nous savons actuellement de l'allergie diphtérique nous permet de les considérer comme une manifestation de cet ordre, au même titre que les réactions locales.

Quoiqu'il en soit, il n'y a aucun danger à vacciner, même en milieu contaminé : l'injection d'anatoxine n'augmente pas, même momentanément, la réceptivité.

L'AGE OPTIMUM

Nous avons signalé l'importance de l'âge à propos des réactions vaccinales possibles.

En effet, de l'avis de la plupart des auteurs, les réactions sont pour ainsi dire constamment nulles au-dessous de six ans. Celles dont nous avons parlé au chapitre précédent s'observent presque exclusivement chez les en-

fants plus âgés. Elles augmentent d'ailleurs progressivement avec l'âge et sont souvent assez fortes chez les adultes.

Mais, d'autre part, les tout jeunes enfants, et notamment les nourissons de moins de six mois, sont très difficiles à immuniser par l'anatoxine. Par la recherche de l'antitoxine dans le sang après vaccination, on a pu mettre en évidence l'absence d'immunisation active chez bon nombre de nourrissons. L'immunisation du nouveau-né et du nourrisson serait cependant possible, en injectant simultanément à l'anatoxine des substances capables de provoquer une réaction locale importante (lait, propidon, par exemple). Mais la vaccination devient alors une opération assez délicate (1).

Malgré l'intérêt qu'il y aurait à pratiquer une vaccination très précoce, étant donné la gravité de la diphtérie des nourrissons, il est donc préférable d'attendre au moins l'âge de six mois ou même d'un an pour faire une vaccination vraiment utile.

L'âge de prédilection pour la mise en œuvre de la vaccination est donc compris entre *un an et six ans*.

Il est bien entendu que ce principe n'a rien d'absolu. Nous avons suffisamment insisté par ailleurs sur la complète innocuité de l'anatoxine : en cas de nécessité on doit vacciner sans crainte les enfants et même les adultes, *aucun accident grave* n'étant à redouter.

Durée de l'immunité

L'immunité active conférée par l'anatoxine apparaît, nous l'avons vu, entre la quatrième et la sixième semaine de la vaccination.

(1) De même, les essais de vaccination des femmes enceintes afin d'immuniser les enfants n'ont pas donné de résultats concluants : le nouveau-né est réfractaire à l'immunisation antidiphtérique provoquée.

Ce point étant fixé, reste à savoir combien de temps doit durer cet état réfractaire.

« Il est très généralement admis, dit M. Ramon, que l'immunité acquise soit spontanément, soit artificiellement (par immunisation active) et qui se traduit par la réaction de Schick négative est une immunité solide et pouvant durer toute la vie. Il n'y a pas de raison pour qu'il en soit autrement de l'immunité acquise grâce à l'anatoxine. »

En effet, bien qu'il soit encore impossible, à l'heure actuelle, de fixer d'une façon certaine, la durée de l'immunité, les faits publiés jusqu'à ce jour ne font que confirmer l'opinion de M. Ramon.

MM. Lereboullet et Joannon ont pu revoir, après un an, dix enfants réceptifs vaccinés par deux injections. Leur Schick, négatif après la vaccination, est resté entièrement négatif.

MM. Darré, Loiseau et Laffaille ont recherché, chez trois sujets vaccinés, après 11, 12 et 13 mois, la teneur en antitoxine du sérum sanguin : ils ont trouvé des titres de une demi unité, cinq unités, neuf unités, bien supérieurs, par conséquent, à la quantité d'antitoxine suffisante pour négativer une réaction de Schick (1/30 d'unité).

MM. Roubinowitch, Loiseau et Laffaille ont revu, *après deux ans*, des enfans vaccinés.

— Les uns par une seule injection de un demi cc. d'anatoxine (Schick négatif après cette seule injection) ;

— Les autres par deux injections

Parmi les premiers, les Schick sont restés négatifs chez dix-sept seulement sur vingt-trois.

Parmi les seconds, les Schick sont tous restés négatifs (dix-sept sur dix-sept).

Tous ces auteurs, en outre, insistent sur un point particulier de leurs observations : c'est que, dans les milieux où ils ont fait ces recherches, l'immunisation spontanée est très faible ou nulle, et ne peut être invoquée pour expliquer l'entretien ou la prolongation de l'immunité due à l'anatoxine.

La longue durée de l'état réfractaire est donc due toute entière à l'action de l'anatoxine.

— M. Zœller, enfin, a revu, après un an, dix sujets vaccinés;

— Sept d'entre eux présentaient, après vaccination, un Schick négatif : six sont restés négatifs.

— Trois présentaient après vaccination (deux injections) un Schick faiblement positif; un est devenu négatif, un est redevenu positif, le troisième est devenu négatif, mais aux dépens d'une diphtérie légère (les deux injections avaient été faites pour ce dernier à huit jours d'intervalle).

En somme, l'immunité conférée par l'anatoxine paraît durable.

Mais la vaccination, nous l'avons vu, pour être efficace, doit être pratiquée dans certaines conditions. Or, ces conditions, nécessaires pour que l'action du vaccin se fasse sentir, sont indispensables *a fortiori*, et l'expérience l'a prouvé, pour que cette action soit prolongée, durable.

Il faut :

— Faire *trois injections* d'anatoxine ($\frac{1}{2}$,1 et 1 $\frac{1}{2}$ cc.

— Les *espacer* suffisamment (au moins 15 jours d'intervalle).

Disons enfin, pour terminer, que l'immunisation spontanée, dont l'intervention a été volontairement réduite au minimum dans les observations précédentes, peut jouer un rôle utile chez les vaccinés.

En dehors du domaine expérimental en effet, ce facteur doit souvent intervenir et ne peut que contribuer à ren-

forcer l'immunité conférée par l'anatoxine : de telle sorte que, si le pouvoir antitoxique du sérum des vaccinés diminue (comme c'est la règle), il suffira de quelques contacts microbiens minimes pour que la réactivité spécifique (due à l'anatoxine) entre en jeu à nouveau et pour que l'immunité prenne un nouvel essor.

Mode de présentation de l'anatoxine

Le vaccin antidiphtérique (ou anatoxine diphtérique) est livré par l'Institut Pasteur en boîte de trois ampoules de 1 cc. $\frac{1}{2}$ pour vacciner une seule personne, et en ampoules de 10 cc. pour l'immunisation des collectivités

Le vaccin est coloré en vert, à seule fin d'éviter la confusion avec le sérum.

Mode d'administration

La vaccination par l'anatoxine se fait par la voie sous-cutanée (face externe de la cuisse ou fosse sus-épineuse).

Il nous faut signaler ici que l'anatoxine peut aussi être administrée d'une autre façon.

MM. Zœller et Ramon ont fait en effet des essais de *vaccination par voie nasale* et ont obtenu des résultats en tous points comparables à ceux de la vaccination par voie sous-cutanée.

L'anatoxine utilisée dans ce cas doit préalablement être évaporée à l'étuve à 37° et étendue de glycérine.

La rhino-vaccination consiste à faire des instillations bi-quotidiennes pendant huit jours, puis, après un intervalle de quinze jours, une nouvelle série, et quelquefois enfin une troisième série (chaque série d'instillations correspondant à une injection sous-cutanée).

On obtient ainsi, comme par la voie sous-cutanée, une

immunité antitoxique *générale* dans 98 p. 100 des cas, en six semaines à deux mois.

La rhino-vaccination ne provoque *aucune réaction vaccinale*, et c'est là, en réalité, son principal avantage, car elle n'a pas, malgré tout, la précision de la vaccination par voie sous-cutanée, et d'autre part, du point de vue uniquement pratique, il est évidemment plus simple de faire une injection sous-cutanée qu'une série d'instillations nasales bi-quotidiennes pendant une semaine.

La vaccination par voie sous-cutanée reste donc pour le moment la méthode d'application courante.

EN RÉSUME

L'anatoxine diphtérique (ou vaccin antidiphtérique) administrée par voie sous-cutanée en trois injections ($\frac{1}{2}$ cc, 1 cc. et 1 cc. $\frac{1}{2}$) espacées d'au moins quinze jours, confère une immunité active apparaissant de la quatrième à la sixième semaine de la vaccination et durant au moins deux ans.

Inopérante chez les nourrissons, la vaccination par l'anatoxine :

— est efficace chez les jeunes enfants (de 1 à 6 ans) et ne s'accompagne que très rarement dans ce cas de réactions, toujours légères;

— est efficace également chez les grands enfants et les adultes; elle s'accompagne souvent dans ces cas de réactions, parfois assez fortes, mais sans aucun caractère de gravité.

LA SÉROTHÉRAPIE PRÉVENTIVE, LE SÉRUM PURIFIÉ

L'utilité de la sérothérapie préventive

Nous possédons à l'heure actuelle avec l'anatoxine un vaccin antidiphtérique efficace, et l'on peut dire que la prophylaxie de la diphtérie a fait un très grand pas.

Mais il ne faut certes pas s'illusionner sur le pouvoir préventif de l'anatoxine : si celle-ci est précieuse dans un grand nombre de cas, il n'en est pas moins vrai que l'on est souvent obligé, en cas d'urgence de pratiquer, non pas une immunisation active, lente à s'établir, mais une immunisation passive, rapidement obtenue. En un mot, on doit souvent encore avoir recours au sérum pour la prévention de la diphtérie.

Si l'emploi de l'anatoxine permet de diminuer notamment le nombre des injections de sérum qui constituaient autrefois le seul agent prophylactique efficace, il n'en est pas moins vrai que le sérum préventif a encore des indications nettes et précises. Il ne saurait être question de lui substituer l'anatoxine.

Anatoxine et sérum sont également utiles, et c'est par leur emploi judicieux, par le choix opportun de l'un ou de l'autre que l'on pourra réaliser une prophylaxie vraiment efficace.

Les inconvénients de la sérothérapie

Mais si la vaccination est une opération simple, exempte de dangers, il n'en est pas de même de la sérothérapie préventive.

On sait en effet combien sont impressionnants et souvent même de la plus haute gravité les accidents consécutifs à la sérothérapie, quelle qu'elle soit.

Cette véritable « maladie sérique » revêt des formes très variées, que l'on a d'ailleurs tendance à rattacher toutes actuellement au même phénomène d'anaphylaxie.

— Parfois immédiats, ou du premier quart d'heure, ces accidents se traduisent par le *grand choc anaphylactique :* pouls rapide, petit, incomptable, lipothymies, syncope, dyspsnée, refroidissement des extrémités. La terminaison fatale survient parfois en quelques minutes. Souvent aussi et surtout sous l'influence thérapeutique de l'adrénaline, ce syndrôme disparaît sans laisser de trace.

Immédiat également est un autre accident, heureusement plus bénin : le *phénomène d'Arthus*, qui consiste en un énorme gonflement œdémateux, très prurigineux de la région où l'injection a été faite. Sa disparition en 24 ou 48 heures est la règle.

— Plus fréquents sont les accidents tardifs, survenant entre le huitième et le douzième jour.

Dans sa forme typique, la maladie sérique du dixième jour se traduit par un urticaire généralisé, accompagné d'arthralgies très pénibles, d'une sensation de malaise général avec état saburral du tube digestif et poussée fébrile.

Ces accidents tardifs sont très polymorphes. Nous ne ferons que citer rapidement les diverses manifestations que l'on peut observer : des *érythèmes* variés peuvent remplacer l'urticaire; celui-ci peut parfois s'accompagner *d'œdèmes;* l'*adénopathie* est parfois importante, même généralisée. Signalons enfin la possibilité d'albuminurie, de splénomégalie, d'orchi-épididymite, de pleurésie, et surtout de *paralysies*, qui sont en général des polynévrites de topographie variable.

Les accidents tardifs de la sérothérapie comportent dans l'ensemble un pronostic assez favorable. Mais leur évolution est aussi variable que leur symptomatologie : parfois la maladie sérique tourne court en une journée,

alors que d'autres fois elle évolue par poussées successives, chaque poussée donnant lieu à une nouvelle manifestation et les accidents se prolongeant ainsi pendant des semaines. Ajoutons à cela que les accidents cardiaques ne sont pas rares au cours de la maladie : les lipothymies, les syncopes sont fréquentes; l'arythmie, bien que passagère, est souvent observée.

On comprend que le pronostic, au moment où apparaissent les accidents sériques tardifs, soit forcément réservé, d'autant plus que ces accidents sont loin d'être rares : d'après la plupart des statistiques, on les voit survenir dans 15 à 20 p. 100 des cas après une injection *préventive* de sérum.

En résumé, ce rapide aperçu nous permet de constater que la sérothérapie présente de graves inconvénients.

Certainement elle constitue une merveilleuse méthode préventive, et l'on ne saurait trop répéter que la crainte de voir survenir des accidents ne peut en aucun cas contrebalancer les avantages que procure l'emploi du sérum.

Mais il n'en est pas moins vrai qu'il est impossible de prévoir, en faisant une injection de sérum, si le sujet aura des accidents sériques et quelle sera leur gravité.

Et l'on conçoit fort bien les appréhensions de la plupart des praticiens, lorsqu'ils sont obligés, dans l'entourage d'un diphtérique, de pratiquer des injections préventives de sérum.

Prophylaxie des accidents sériques

De nombreuses méthodes ont été successivement préconisées pour prévenir les accidents sériques; mais ni l'administration de sels de calcium, de soude ou d'extraits opothérapiques, ni même la dilution du sérum n'ont donné de résultats satisfaisants.

Seule la méthode de Besredka est à retenir : en faisant

trois injections successives à trois heures d'intervalle, la première de 1 cc. d'une solution au 1/10, la deuxième de 1 cc. de sérum pur, la troisième enfin de la dose utile, on met le patient à l'abri des accidents immédiats.

Il est bien évident que, en raison du temps nécessaire à sa mise en œuvre, cette méthode est difficilement utilisable dans la pratique courante.

En réalité, on sait actuellement que la prévention des accidents sériques réside non pas dans l'ingestion ou l'injection de telle ou telle substance, mais dans le mode de préparation du sérum lui-même.

— Un certain degré de chauffage, un vieillissement suffisant sont nécessaires pour faire perdre au sérum son pouvoir toxique. Le sérum antidiphtérique aujourd'hui préparé répond à ces conditions.

— Mais surtout, et c'est le principe qui a servi de base aux recherches de M. Ramon, il faut qu'un sérum, pour être utilisable en clinique, contienne le moins possible de protéines : ce sont les protéines sériques provenant d'un autre organisme d'espèce différente qui sont la cause des accidents observés chez les sujets injectés.

Déjà le sérum de Besredka, épuré par dessication et coagulation, a donné des résultats intéressants pour la prophylaxie de la diphtérie. Mais on n'élimine, par ce mode de préparation, que 50 p. 100 des protéines, et du point de vue de la prévention des accidents sériques, ce pourcentage est insuffisant.

LE SÉRUM PURIFIE

Mode de préparation. — M. Ramon, pour préparer un sérum antidiphtérique purifié, a cherché tout d'abord à obtenir des sérums à pouvoir antitoxique élevé : en utilisant l'anatoxine comme antigène et en l'additionnant de

poudre de tapioca on parvient à doubler la valeur des sérums fournis par les chevaux hyperimmunisés.

Par la méthode des précipitations fractionnées par le sulfate de soude ou de magnésie, on sépare ensuite le sérum de la plus grande partie des albumines (sérine et englobuline) et l'on obtient un complexe pseudo-globuline-antitoxine (1).

On a donc un sérum partiellement désalbuminé, mais en même temps très chargé en antitoxine spécifique : c'est une véritable solution-mère.

Par une dilution convenable de cette solution, on obtient un sérum qui, à valeur antitoxique égale, contient de *trois à cinq fois moins de protéines* que le sérum ordinaire. Par ailleurs, à volume égal, *le pouvoir antitoxique du sérum purifié est double* de celui du sérum ordinaire.

Telles sont les caractéristiques du sérum antidiphtérique purifié.

Mode d'action. — Nous n'insisterons pas sur son mode d'action : à la dose préventive habituelle de mille unités antitoxiques, l'immunité passive qu'il confère et qui peut être contrôlée par la réaction de Schick, s'établit de la douzième à la vingt-quatrième heure, s'atténue beaucoup dès le huitième ou le dixième jour et a complètement disparu entre le vingtième et le vingt-cinquième jour.

Les réactions. — Nous envisagerons surtout les accidents consécutifs à l'emploi du sérum purifié à titre préventif.

---

(1) L'antitoxine obtenue par ce procédé n'est pas absolument pure : le complexe qu'elle forme avec la pseudoglobuline est très difficile à dissocier. M. RAMON a pu cependant, par l'utilisation de pouvoir floculant du sérum, obtenir l'antitoxine à l'état de très grande pureté. Mais le procédé employé nécessite 20 volumes de toxine pour un de sérum et ne peut par conséquent servir à la préparation en grande quantité du sérum antidiphtérique.

Nous avons suffisamment insisté sur les réactions du sérum total : rappelons seulement que l'injection préventive (dose habituelle 10 centimètres cubes = 2.500 unités) s'accompagne d'accidents dans 15 à 20 p. 100 des cas; le plus fréquemment, le syndrôme survenant au dixième jour est constitué par des accidents cutanés, des myalgies, des arthralgies, des signes généraux; son évolution est très lente et souvent à rechute.

Avec le sérum purifié on ne peut, certes, pas éviter complètement les accidents sériques, mais on diminue, d'une façon notable, leur fréquence et leur intensité.

Sans aucun doute, les statistiques ne sont pas toujours aussi satisfaisantes que celle publiée en 1924 par M. Lesné : sur 125 injections préventives de sérum purifié à la dose de mille unités, il n'a pas observé le moindre accident sérique.

Les accidents sont certainement moins fréquents qu'avec le sérum ordinaire, mais néanmoins ils existent encore.

Janvier, dans sa thèse, apporte une statistique portant sur 537 injections préventives de 1.000 à 4.000 unités; il a noté 7 accidents sériques, soit dans 1,30 p. 100 des cas.

Aux Enfants-Malades, où le sérum purifié est quotidiennement injecté préventivement à la dose de 1.000 à 10.000 unités, nous observons des réactions dans 10 p. 100 des cas environ. Mais nous constatons surtout, et c'est là le principal avantage du sérum purifié, que ces accidents ne sont plus prolongés, interminables, comme avec le sérum ordinaire.

L'allure clinique des accidents observés avec le sérum purifié est en effet, en général, assez bénigne.

— Le plus souvent, il s'agit d'une véritable poussée d'urticaire, localisé dans la région injectée ou s'étendant à tout le corps. Débutant du septième au onzième jour, accompagné d'une sensation prurigineuse assez intense,

évoluant en général sans troubles digestifs, sans fièvre, elle disparaît en deux à quatre jours.

— Plus rarement il s'agit d'un érythème simple localisé sans autre signe, mais tendant à récidiver.

— La fièvre sérique, isolée, est une rareté. Une poussée fébrile à 38° ou 38°,5 peut accompagner l'urticaire.

Les réinjections. — Avant d'en finir avec ces quelques notions relatives au sérum purifié, il nous faut envisager une question qui soulève souvent, en clinique, des problèmes difficiles : nous voulons parler des réinjections.

La sérothérapie étant une méthode couramment employée à titre préventif ou curatif, il est assez fréquent d'avoir à faire à un enfant qui a déjà reçu, plusieurs mois ou plusieurs années auparavant, une ou des injections d'un sérum quelconque.

Or, si l'on connaît approximativement le temps nécessaire à la constitution de la sensibilisation (une dizaine de jours), la durée de cet état est, par contre, problématique : elle se chiffre certainement par années, mais on ne possède, à ce sujet, aucune donnée précise.

Chez de tels sujets, sensibilisés, on risque donc de déclancher, par une réinjection, des accidents sériques immédiats et graves.

L'emploi du sérum purifié met-il à l'abri de ces accidents ?

A l'heure actuelle on tend à faire entrer dans le même groupe des phénomènes d'anaphylaxie tous les accidents d'origine sérique :

> Chez les sujets ayant reçu une première injection de sérum des mois ou des années auparavant, la sensibilisation est un fait évident.
>
> Chez ceux qui n'ont jamais reçu de sérum, la sensibilisation se ferait par un autre mécanisme

qui, il faut l'avouer, n'a pas encore été mis en lumière.

Tous seraient donc également exposés aux accidents sériques.

Le sérum purifié, employé préventivement, donnant peu d'accidents chez les sujets non injectés antérieurement, devrait donc logiquement en donner aussi peu chez les réinjectés.

En fait, les accidents de réinjection sont peut-être moins graves avec le sérum purifié. Mais cependant, comme nous nous occupons ici uniquement de la prophylaxie et que les injections de sérum n'ont jamais dans ces cas le caractère d'urgence des injections curatives, nous n'hésiterons pas à dire que la méthode de Besredka s'impose toutes les fois que l'on doit faire une injection préventive chez un sujet ayant déjà reçu du sérum.

La prédisposition aux accidents sériques. — Si ces précautions sont indispensables à prendre en cas de réinjection, elles sont très utiles également lorsqu'on a à faire à une certaine catégorie de sujets que nous qualifierons de *prédisposés* aux accidents sériques : ce sont les sujets atteints de cet état qu'on appelait autrefois la diathèse arthritique ; ce sont les enfants *asthmatiques*, *urticariens* surtout, ou bien sujets aux migraines, à l'eczéma, à l'hydrorrhée nasale.

Les endocriniens, les sujets dont le système neuro-végétatif est en état d'équilibre instable, sont également particulièrement exposés aux accidents sériques. Les hérédo-syphilitiques y seraient également prédisposés pour certains auteurs, mais cette opinion est peut-être excessive.

Certes, il ne faut pas abuser de ces notions, et s'il fallait rechercher systématiquement le moindre dysfonctionnement endocrinien, la plus légère vagotonie, avant

de faire une injection, la séro-prophylaxie deviendrait singulièrement compliquée.

Mais des affections évidentes comme l'urticaire, l'asthme, l'eczéma, doivent inciter à la plus grande prudence et imposent un Beredska avant toute injection de serum.

Mode de présentation du sérum purifié. — Le sérum antidiphtérique purifié (ou antitoxine diphtérique) se présente comme un liquide presque entièrement clair, à peine opalescent.

Il est livré par l'Institut Pasteur en flacons-ampoules de 1.000 unités antitoxiques (environ 3 cc.) et de 5.000 unités (10 cc.).

Mode d'administration. — L'injection préventive de sérum purifié se fait par la voie sous-cutanée (face externe de la cuisse ou région abdominale).

EN RÉSUMÉ

Lorsque les circonstances nécessitent une injection préventive de sérum (nous en précisons les indications plus loin), on doit avoir recours au *sérum antidiphtérique purifié* (ou antitoxine diphtérique) de préférence au sérum ordinaire, car :

— A dose moitié moindre (son pouvoir antitoxique est double), il confère aussi rapidement que le sérum ordinaire une immunité passive aussi solide et de même durée.

— Il ne donne que peu d'accidents sériques : tout au plus risque-t-on, dans 10 p. 100 des cas, de voir apparaître au 10e jour une poussée d'urticaire qui cède en 2 à 4 jours.

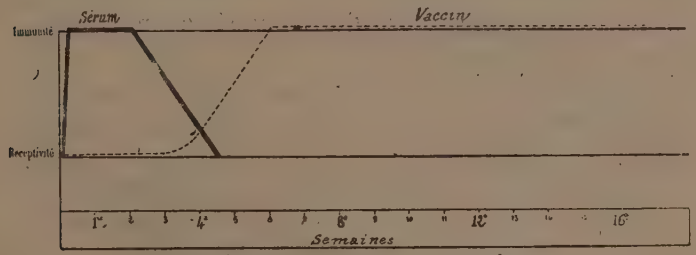
En cas de réinjection ou de première injection chez des sujets prédisposés aux accidents sériques (asthmatiques, urticariens), l'emploi du sérum purifié, à titre préventif, ne dispense pas d'une désensibilisation par la méthode de Besredka.

ASSOCIATION SÉRUM PURIFIÉ — ANATOXINE

En somme, actuellement :
— Avec l'anatoxine d'une part,
— Avec le sérum purifié d'autre part,
nous sommes suffisamment armés pour réaliser une prophylaxie efficace de la diphtérie.

— L'anatoxine diphtérique (ou vaccin antidiphtérique) confère une immunité active : celle-ci s'établit entre la quatrième et la sixième semaine de la vaccination, mais est durable.

— Le sérum purifié confère une immunité passive : celle-ci s'établit en quelques heures, mais ne dure qu'une vingtaine de jours.



Effets comparés du vaccin et du sérum.

1° Action rapide et temporaire du sérum (*en noir*) qui cesse après la 4e semaine
2° Action plus lente du vaccin (*en pointillé*) qui ne se manifeste qu'entre la 4e et la 6e semaine, mais est durable

Le tracé figuré ci-dessus montre nettement la différence d'action des deux produits.

Il pourrait paraître séduisant, à priori, de réaliser, en même temps, une prophylaxie d'urgence et une prophylaxie à longue échéance en injectant simultanément sérum et vaccin.

En réalité, cette façon d'agir n'a pas donné les résultats auxquels on pouvait s'attendre : il est bien établi maintenant que l'état d'immunité passive nuit à l'établissement de l'immunité active : l'effet du sérum reste le même, mais la vaccination est beaucoup moins efficace.

Cependant, il est possible de faire, en même temps, vaccin et sérum : mais il faut, si l'on veut que les deux produits se montrent l'un et l'autre parfaitement efficaces, les injecter non pas simultanément, mais l'un après l'autre à quelques minutes d'intervalle) *en commençant par l'anatoxine.*

La vaccination est ensuite continuée comme d'habitude : la deuxième injection d'anatoxine se faisant seulement trois semaines plus tard, l'action du sérum est à ce moment complètement épuisée et ne peut plus entraver l'établissement de l'immunité active.

De ces notions sur l'association du sérum au vaccin, nous retiendrons les principes suivants :

— 1° Il ne faut pas faire d'injection simultanée de sérum et d'anatoxine.

— 2° On peut faire en même temps sérum et anatoxine à condition de faire deux injections, *la première étant celle d'anatoxine.*

— 3° Il ne faut pas faire d'injection d'anatoxine à un sujet qui a reçu du sérum moins de trois semaines auparavant.

LE TRAITEMENT DES PORTEURS DE GERMES

La question des porteurs de germes et de leur traitement est toujours à l'ordre du jour : elle constinue en effet un des points les plus difficiles de la prophylaxie antidiphtérique.

Qu'il s'agisse de porteurs convalescents ou sains (en réalité ces derniers ont souvent eu une diphtérie fruste, méconnue), ces sujets sont éminemment dangereux :

— Non pour eux-mêmes, car, comme le montre la réaction de Schick, ils sont le plus souvent immunisés, soit par l'infection, soit par un processus d'immunisation spontanée occulte.

— Mais ils sont dangereux pour tout leur entourage, en tant qu'agents de dissémination de la diphtérie.

Comment peut-on rendre inoffensifs ces sujets, qui, en l'absence de toute intervention thérapeutique, restent porteurs de germes, et par conséquent contagieux pendant au moins une trentaine de jours (d'après la plupart des statistiques).

Artin, dans sa thèse, a rapporté récemment les résultats des divers traitements essayés dans le service de M. Lesne.

Il conclut à l'inefficacité de la plupart des méthodes aussi bien antiseptiques que biologiques ou physiques.

Deux procédés seulement donnent selon lui des résultats intéressants et paraissent susceptibles de diminuer notablement la longueur du portage :

— Ce sont d'une part les rayons ultra-violets, employés en irradiations quotidiennes de 1 à 2 minutes dans la cavité buccale et le nez;

— Ce sont d'autre part les lavages au bock du nez et

de la gorge, renouvelés deux à trois fois par jour, avec du sérum salé hypertonique à 50 p. 100.

Mais il est un autre point sur lequel il insiste tout particulièrement : c'est que, si l'on examine les porteurs de germes « chroniques » qui hébergent des bacilles souvent pendant plusieurs mois, on trouve presque toujours des malformations rhinopharingées, une hypertrophie des amygdales, des végétations adénoïdes, toutes lésions qui favorisent la longue persistance du bacille de Loffler. Nous avons observé fréquemment des faits analogues aux Enfants Malades dans le service de M. Lereboullet.

Il faut donc, dans de tels cas, recourir au traitement chirurgical, non sans avoir auparavant immunisé ces sujets par la vaccination à l'anatoxine.

En somme nous sommes actuellement encore insuffisamment armés pour traiter efficacement les porteurs de germes.

Que doit-on faire?

— Isoler les porteurs jusqu'à la disparition du bacille affirmée par deux ensemencements négatifs à 8 jours d'intervalle.

— Essayer, par des rayons ultra-violets ou ce qui est plus pratique par des lavages au sérum salé hypertonique, de réduire de quelques jours la durée de cet isolement (1).

— Chercher, en cas de portage chronique, s'il n'existe pas une lésion locale, qui favorise la persistance des

(1) ...Ces procédés étant parfois difficilement applicables (et d'ailleurs d'une efficacité limitée), nous signalerons parmi les prescriptions d'un usage plus courant, une des formules le plus souvent prescrites par M. LEREBOULLET pour la désinfection des porteurs de germes =

(Acide salicylique..... 1 gr. 50
(Miel Rosat ...) .....
(Sirop de mûres) a à..... 25 gr.
(Décoction de feuilles de ronces .....q.s.... 300 cc.

Solution à employer, étendue de son volume d'eau bouillie chaude, n gargarismes 4 ou 5 fois par jour.

germes, et qui serait justiciable d'une intervention (après vaccination).

On doit surtout (et c'est là d'ailleurs une des principales conclusisons du travail d'Artin), s'efforcer de répandre l'usage de la vaccination par l'anatoxine. « C'est dans la diffusion de la vaccination, dit-il, que l'on commence à entrevoir la solution, bien que détournée, du problème des porteurs de germes diphtériques ».

Les porteurs deviendront en effet inoffensifs, le jour où tous les sujets de leur entourage seront réfractaires, autrement dit, le jour où la vaccination antidiphtérique sera généralisée.

CHAPITRE III

LES RÉSULTATS OBTENUS

Les nouvelles méthodes prophylactiques que nous avons envisagées aux précédents chapitres ont actuellement fait leurs preuves.

L'énumération des statistiques publiées par les auteurs qui les ont appliquées ne permet plus de douter de leur efficacité.

I. — Envisageons tout d'abord les vaccinations par l'anatoxine

1° MM. Darré, Loïseau et Laffaille ont publié en mai 1924 les résultats des premiers essais de vaccination tentés à l'hôpital Pasteur.

12 sujets sont vaccinés :

— Les Schick positifs sont négativés deux mois après deux injections de $\frac{1}{2}$ et 1 cc.

— Le pouvoir antitoxique du sérum est notablement augmenté, surtout chez les sujets à Schick négatif avant vaccination.

— Un seul cas de réaction, locale et générale, forte,

ayant duré deux jours, est noté chez un adulte, après une injection de 1 cc.

De ces premiers essais ressortait nettement la *valeur antigène* de l'anatoxine.

2° MM. Roubinowitch, Loiseau et Laffaille ont entrepris la vaccination des enfants de l'Institut des sourds et muets d'Asnières, du service des enfants arriérés de Bicêtre et de la fondation Vallée.

85 enfants réceptifs ont pu être suivis.

Les auteurs ont fait trois injections successives de $\frac{1}{2}$, 1 et 1 cc., à un intervalle variant de 20 à 35 jours.

18 à 20 jours après la première et la deuxième injections, un Schick de contrôle permet de constater quels sont ceux qui sont encore réceptifs et qui, seuls, reçoivent l'injection suivante.

Ils ont vacciné de cette façon :

36 enfants avec $\frac{1}{2}$ cc.;
43 enfants avec $\frac{1}{2}$ et 1 cc.;
6 enfants avec $\frac{1}{2}$, 1 et 1 cc.

En moins de 70 jours, sur les 85 enfants, 84 ont été immunisés (Shick négatif), soit une proportion de 98,8 p. 100.

Les auteurs ont noté en outre des réactions assez marquées, soit chez les grands enfants, soit chez les sujets présentant une fausse réaction de Schick.

Dans l'ensemble réaction nulle ou à peine marquée chez la plupart des vaccinés.

En somme, cette première tentative de vaccination en grand donne des résultats en tous points satisfaisants.

3° M. Zœller, au Val de Grâce, a, vers la même époque, essayé de vacciner à l'anatoxine 59 sujets réceptifs :

47 après trois injections ($\frac{1}{2}$, 1, 1 $\frac{1}{2}$) sont tous immunisés au bout de six semaines.

11 sujets n'ont pu être suivis aussi longtemps et n'ont eu que deux injections; leur Schick est très atténué.

1 sujet enfin a contracté une angine diphtérique douze jours après la première injection.

Notons un fait particulièrement intéressant : c'est qu'il s'agit ici de sujets adultes. Or, M. Zœller n'a constaté aucune réaction sérieuse. Il a vu seulement quatre élévations thermiques chez des sujets à fausse réaction.

4° MM. Lereboullet et Joannon ont vacciné à l'hôpital d'Antony 13 enfants réceptifs à l'aide de deux injections d'anatoxine ($\frac{1}{2}$ et 1 cc.) à trois semaines d'intervalle.

46 jours après la première injection, 12 ont un Schick négatif.

Le 13° est négatif 67 jours après la première injection.

Dans le même laps de temps, 11 enfants du même établissement, tous réceptifs, n'ont pas été vaccinés afin de servir de témoins : tous leurs Schick sont restés entièrement positifs.

En somme, « l'état réfractaire qu'exprime un Schick négatif s'est développé en environ deux mois chez 100 p. 100 des sujets injectés, et ne s'est pas développé dans le même laps de temps chez 100 p. 100 des sujets non injectés ».

Il ne s'agit donc pas d'une immunisation spontanée, acquise du fait du séjour à l'hôpital, puisque des enfants dans les mêmes conditions d'habitation n'acquièrent, sans la vaccination, aucune immunité.

Quant aux réactions, bien qu'il s'agisse ici d'enfants atteints de tuberculose ostéo-articulaire, les auteurs n'ont observé aucun accident sérieux.

Parfois il s'agissait d'un simple clocher thermique à 38 ou 39, survenant le lendemain de la piqûre et ne s'accompagnant ni de nausée, ni de frisson, ni d'abattement.

D'autres fois, c'était un érythème plus ou moins étendu, survenant surtout chez les enfants à fausse réaction de Schick.

En somme ces premières vaccinations par l'anatoxine faites au début de 1924 dans différents milieux, avaient suffisamment démontré la valeur antigène réelle du produit et son innocuité :

98 à 100 p. 100 des sujets injectés sont immunisés.

Les réactions, si elles ne sont pas rares, n'ont jamais de gravité.

Ces succès expliquent facilement l'extension considérable qu'a prise cette méthode de prophylaxie.

Nous ne ferons qu'énumérer rapidement les principales vaccinations faites depuis cette époque et leurs résultats :

— A l'Institut des sourds-muets d'Asnières, MM. Roubinowitch, Loiseau et Laffaille vaccinent 231 enfants ($\frac{1}{2}$ et 1 cc.) ; 222 ont un Schick négatif, soit 96,1 p. 100.

— Au groupe scolaire du 15e, à Paris, MM. Harvier et Raquin vaccinent 88 enfants (2 injections) : 84 ont un Schick négatif, soit 95,4 p. 100.

— MM. Martin, Loiseau et Laffaille ont publié les résultats particulièrement intéressants de la vaccination en *milieux contaminés*. Dans trois écoles où des poussées épidémiques sévissaient (école de la rue R..., à Paris; école de l'avenue V... H..., à Paris, école primaire départementale de Vitry-sur-Seine), ils ont vacciné au total 525 enfants. Tous les Schick, cela se conçoit, n'ont pu être faits avant et après vaccination. Néanmoins les résultats de la vaccination, au point de vue uniquement épidémique, démontrent suffisamment l'utilité de l'anatoxine dans de tels cas :

a) A l'école de la rue R..., une seule angine diphtérique et d'ailleurs très légère, est constatée 10 jours après le début des vaccinations chez un enfant ayant reçu une seule injection. Pendant et après les vaccinations aucun autre cas de diphtérie n'a été observé;

b) A l'école de l'avenue V... H..., depuis que les vaccinations ont été commencées, on n'a observé qu'un cas d'angine diphtérique chez un enfant non vacciné;

c) A l'école primaire de Vitry-sur-Seine on a observé une angine diphtérique à fausses membranes chez un enfant ayant reçu deux injections, quatre angines rouges avec culture positive chez un enfant ayant reçu une injection et chez trois autres ayant reçu trois injections. Ces quatre derniers cas semblent plutôt d'ailleurs des incidents banaux chez des porteurs de germes. La guérison en est facilement obtenue et notamment dans deux de ces cas sans sérothérapie.

— Les mêmes auteurs ont eu l'occasion de pratiquer des vaccinations dans des sanatoriums et préventoriums contaminés.

— A Canteleu, après trois vaccinations, sur 161 sujets, 160 sont immunisés, soit 99,4 p. 100.

— A Banyuls-sur-Mer, 223 sujets sont vaccinés, et l'épidémie, au cours de laquelle on avait observé un cas mortel, est arrêtée.

— A Saint-Trojan, 303 enfants sont vaccinés par deux injections : les Schick de contrôle n'ont révélé aucune réaction positive après vaccination.

— Au sanatorium Minoret, à Champrosay, 38 sujets réceptifs sont vaccinés (trois injections). Après vaccination :

33 ont une réaction négative;
1 a une réaction positive ;
4 ont une réaction diminuée mais visible, soit un

pourcentage d'immunisés de 87 p. 100. Ce pourcentage plus faible que d'ordinaire est dû, pour les auteurs, au fait qu'il s'agit de sujets débilités, dont l'état général est déficient et dont l'immunisation serait par là-même, retardée.

— M. Zœller a employé également l'anatoxine dans un milieu contaminé et a obtenu de très intéressants résultats : à l'occasion d'une épidémie de diphtérie dans la garnison de Mayence, M. Zœller, en août 1924, a vacciné 102 soldats ($\frac{1}{2}$ et 1 cc.). Pendant les deux mois et demi qui ont suivi cette vaccination, aucun cas de diphtérie, n'a été constaté chez les sujets injectés. Mais dans la même période, 108 sujets non vaccinés ont été hospitalisés pour diphtérie.

En janvier 1925, nouvelle vaccination : chez 246 sujets réceptifs ayant reçu deux injections, on observe sept cas de diphtérie.

En juin 1925, troisième essai de vaccination : 589 sujets reçoivent trois injections, mais la troisième est faite seulement huit jours après la seconde. Le pourcentage des immunisés est de 90 p. 100. Les soldats qui n'ont reçu que deux injections sont immunisés dans la proportion de 50 p. 100.

— C'est également en pleine épidémie de diphtérie que la vaccination est commencée à l'hôpital maritime de Berck en décembre 1925 : 1.400 enfants sont vaccinés, et, depuis le début des vaccinations, il n'y a eu que quinze cas de diphtérie sans décès, dont deux (une angine rouge et un coryza) chez des vaccinés.

— Signalons encore les observations de MM. Vaillant et Riquier, dans le Pas-de-Calais : ces auteurs, dans plusieurs communes où la diphtérie est depuis longtemps à

l'état endémique ont pratiqué 865 vaccinations. La diphtérie a depuis très nettement diminué, et les seuls cas observés sont survenus chez des sujets non vaccinés.

— Enfin nous rapporterons les résultats publiés en avril 1926, par MM. Leleboullet, Boulanger-Pilet et Gournay, et portant sur 1.959 enfants vaccinés :

— Les uns à l'hôpital des Enfants-Malades;
— Frères et sœurs de diphtériques;
— Convalescents de diphtérie;
— Malades de différents services vaccinés à l'occasion de petites épidémies.

— Les autres en dehors du milieu hospitalier :
A l'Orphelinat des P. T. T. à Arcueil-Cachan : 96 vaccinations.
A l'école Saint-Nicolas, d'Igny : 421 vaccinations;
A la maison maternelle Kopp : 242 vaccinations;
A l'orphelinat de la rue des Bernardins : 69 vaccinations.

152 Schick de contrôle ont pu être pratiqués après deux injections : 144 étaient négatifs, soit 95 p. 100 d'immunisés. Après trois injections, le pourcentage a été constamment de 100 p. 100.

Tous les vaccinés qui ont pu être revus après 8, 10 ou 12 mois conservent un Schick complètement négatif.

En résumé, la vaccination par l'anatoxine, méthode encore récente, a déjà pris cependant un développement considérable. Nous n'avons cité que les principales statistiques de vaccination. MM. Martin, Loiseau et Laffaille ont relevé, en mai 1926, toutes les vaccinations effectuées depuis la découverte de M. Ramon, tant à Paris qu'en province et sont arrivés au total de 8.450.

A l'étranger, cette méthode a été également appliquée avec succès :

— Zingher en Amérique, a essayé l'anatoxine comparativement au mélange toxine-antitoxine et a obtenu un pourcentage d'immunisés de 98 p. 100 contre 91 p. 100 avec l'ancien vaccin.

— Henseval et Nélis en Belgique, Ivo-Nasso en Italie ont obtenu respectivement des pourcentages d'immunisation de 93,7 p. 100 et 90,8 p. 100 après deux injections.

— Au Canada où l'immunisation par l'anatoxine (1) est pratiquée depuis deux ans seulement, et où son emploi est uniquement *recommandé* par les organisations officielles d'hygiène, le chiffre des vaccinations atteint actuellement 500.000.

— Pour terminer ce chapitre des vaccinations par l'anatoxine, nous citerons les chiffres des vaccinations effectuées au *Centre de Prophylaxie antidiphtérique* créé par M. Lereboullet à l'hôpital des Enfants-Malades.

Nous reviendrons plus loin sur son fonctionnement. Disons seulement ici que le Centre a pratiqué :

— En 1924 : 112 vaccinations (7 par trois injections. 36 par deux, 69 par une).
— En 1925 : 893 vaccinations (674 par trois injections, 117 par deux, 102 par une).
— En 1926 : 2.833 vaccinations (dont 1.386 à l'hôpital et 1.447 en dehors du milieu hospitalier).
— En 1927 : 5.688 vaccinations (dont 2.599 à l'hôpital et 3.089 en dehors du milieu hospitalier).

Il faut signaler en effet que, si le Centre de Prophylaxie a vu le nombre de ses consultations augmenter de jour en jour à l'hôpital des Enfants-Malades, il a, d'autre

(1) Préparée d'après les indications et la technique de M. Ramon.

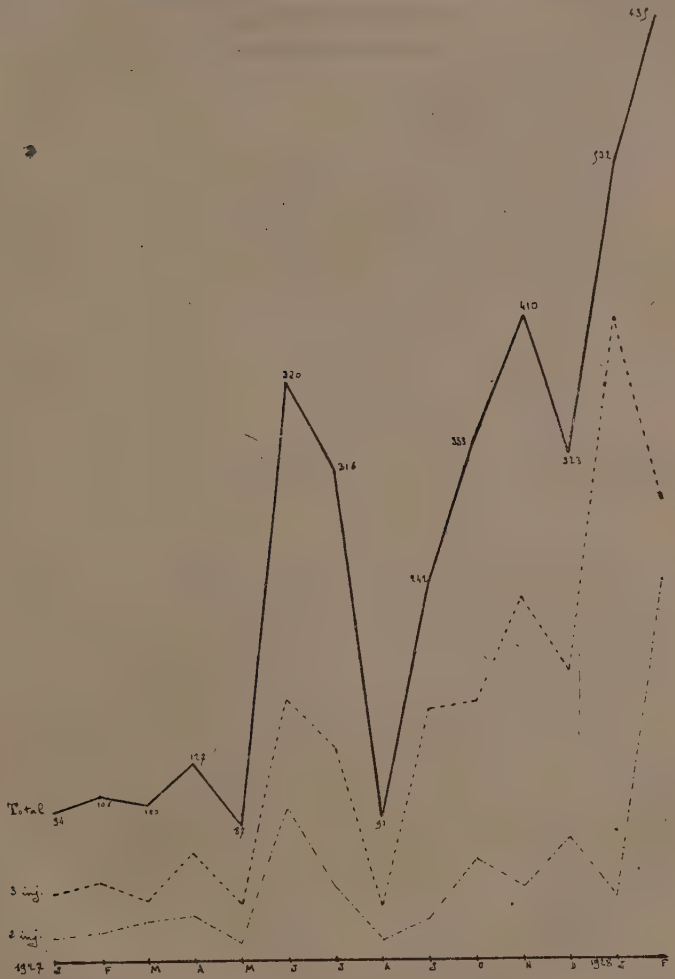
part, étendu notablement son rayon d'action : soit à l'occasion de petites épidémies, soit par le seul fait de la vulgarisation de cette nouvelle méthode préventive, la vaccination par l'anatoxine a été demandée et a pu être effectuée dans diverses collectivités. Ces vaccinations faites par le Centre *en dehors du milieu hospitalier*, atteignent et dépassent même actuellement, nous l'avons vu, le chiffre des vaccinations effectuées à l'hôpital. Citons, parmi les collectivités vaccinées : la Maison des Jeunes Econômes, le Pensionnat des Sœurs de Saint-Vincent de Paul, la Maison Maternelle Kopp, l'Orphelinat des P. T. T. à Arcueil-Cachan, le Pensionnat Saint-Raphaël, la Crèche de l'Etoile, l'Œuvre de l'Enfance en plein air, etc., etc..., et diverses *maisons ouvrières*, où le Centre a été également appelé à intervenir : rue de l'Ourcq, rue de la Solidarité, avenue Emile-Zola, boulevard de l'Hôpital, rue de Fécamp, etc., etc...

— En 1928 enfin, pendant les trois premiers mois de l'année, le chiffre des vaccinations effectuées *uniquement à l'hôpital* atteint 1.706; il marque donc encore une progression notable sur le chiffre correspondant de 1927 (2.599 pour l'année entière). Le tracé figuré ci-contre, où les chiffres mensuels des vaccinations sont reportés, permet de se rendre compte aisément de cette progression.

Les réactions, en général, sont difficiles à apprécier, aussi bien au point de vue de leur fréquence que de leur intensité : elles ont lieu en effet dans les familles ou les collectivités, ne sont observées que par les parents ou les personnes chargées de la surveillance et relatées par eux lorsqu'on revoit l'enfant pour l'injection suivante. Pendant une certaine période, où par un interrogatoire précis, on a cherché à mettre en évidence ces réactions, nous avons trouvé, sur 820 enfants, 10 réactions, dont trois

Vaccination anti-diphtérique effectuée par le Centre de Prophylaxie de janvier 1927 à février 1928

(Ces courbes correspondent uniquement aux vaccinations faites dans l'hôpital)



En août 1927, le centre a été fermé, sauf, pendant 3 jours, où il a reçu uniquement des enfants antérieurement vaccinés.

Pour le mois de février 1928, la plupart des vaccinations à 2 injections correspondant à des enfants « en cours d'immunisation » Les chiffres ont été relevés avant que leur vaccination soit complétée.

fortes, accompagnées de fièvre, soit dans la proportion de 1,21 p. 100 des cas.

Depuis la mise en œuvre de la vaccination, il est bien entendu que l'on rechercha systématiquement, chez tous les enfants hospitalisés pour diphtérie, s'ils avaient été vaccinés antérieurement.

— 1 croup à évolution très bénigne fut constaté chez un enfant vacciné par trois injections.

— 3 angines survinrent également chez des enfants ayant reçu trois injections d'anatoxine : deux étaient d'ailleurs des angines de Vincent chez des porteurs de germes (l'un d'eux avait un Schick négatif).

— 10 angines diphtériques ont été constatées chez des enfants ayant reçu deux injections, vaccination notoirement insuffisante.

— Après l'injection enfin, les cas de diphtérie sont nombreux; nous savons en effet qu'il est très rare d'obtenir une immunité avec une seule injection.

Certes, toutes ces vaccinations ne représentent encore que peu de chose, puisqu'il s'agit d'une méthode dont la *généralisation* est souhaitable. Mais cependant, le nombre des enfants vaccinés par ce seul Centre de Prophylaxie dépasse actuellement 11.000, et bien que l'on soit loin des chiffres américains, c'est déjà là, pour une méthode récente, un résultat tout à fait remarquable. L'extension de la vaccination sera donc certainement facilitée lorsque de nombreux centres du même ordre seront organisés et il est à souhaiter que l'heureuse initiative prise par M. Lereboullet à l'hôpital des Enfants-Malades soit rapidement imitée.

II. — Quant au sérum antidiphtérique purifié, il est également aujourd'hui universellement employé pour la prophylaxie de la diphtérie.

— M. Lesné, un des premiers, a publié, en mai 1924, les résultats obtenus avec ce sérum qu'il a injecté dans un but prophylactique à la dose de 1.000 unités, à 125 frères et sœurs de diphtériques. Il n'a observé aucun accident sérique. Aucun de ces enfants n'a été contaminé pendant la période d'immunité. Celle-ci enfin, contrôlée par des réactions de Schick, a été de même durée que celle obtenue avec le sérum normal (20 à 25 jours). M. Lesné a même eu l'occasion d'injecter, des mois ou des années après l'injection de sérum purifié, à 6 de ces enfants, des doses curatives de sérum ordinaire et n'a observé aucun accident anaphylactique. Depuis cette époque, M. Lesné n'emploie plus, à titre préventif, que le sérum purifié et « les accidents sériques, dit-il, sont tout à fait exceptionnels, légers et transitoires ».

— M. Comby, en avril 1926, a publié les résultats obtenus avec le sérum purifié employé à titre préventif dans une famille à l'occasion de deux cas de diphtérie.

Il a injecté à 10 personnes de l'entourage des malades 1.000 unités de sérum. Deux seulement (qui avaient subi autrefois une première injection de sérum) ont eu, vers le huitième jour, un urticaire léger, quelques douleurs musculaires. Les huit autres n'ont eu aucun accident.

Ces faits ont été confirmés par MM. Netter, Martin, Lereboullet, Armand-Delille, qui, à l'occasion de cette communication, ont insisté sur la moindre fréquence et la moindre gravité des accidents sériques dûs au sérum purifié employé préventivement.

— Janvier, dans sa thèse, a rapporté la statistique de l'hôpital Trousseau : en 18 mois, 537 injections préven-

tives de sérum purifié ont été pratiquées à la dose de 1.000 à 4.000 unités. Sept réactions seulement ont été notées. Une seule fut grave : à la suite d'une injection de 4.000 unités, on a observé un véritable phénomène d'Arthus, d'ailleurs suivi de guérison, chez un enfant qui avait déjà reçu du sérum auparavant. Dans l'ensemble, le sérum purifié a donné des accidents dans 1,30 p. 100 des cas.

— A l'hôpital des Enfants-Malades, nous devons dire que le pourcentage des accidents observés est plus élevé.

Mais étant donné :

— d'une part les mauvaises conditions hygiéniques dans lesquelles se trouvent souvent les enfants qui sont amenés, leurs surveillance difficile du fait que les parents sont généralement incapables d'apprécier l'importance de tel ou tel symptôme qui doit les faire revenir à l'hôpital;

— d'autre part l'innocuité relative du sérum purifié, les doses employées à titre préventif sont beaucoup plus considérables que celles habituellement administrées.

Nous injectons couramment 5.000, 10.000, voire même 20.000 unités. Or, malgré l'opinion de certains auteurs qui pensent qu'il n'y a aucun rapport entre la fréquence et la gravité des accidents sériques et les doses employées, il semble bien cependant que la quantité des albumines injectées ait encore une certaine importance; on a donc plus de chances d'avoir des accidents avec 10.000 unités qu'avec 1.000.

Au Centre de Prophylaxie antidiphtérique, du mois de mai 1926 au mois de mai 1927, 249 injections préventives de sérum purifié ont été pratiquées.

Du mois de mai 1927 au mois de janvier 1928, 301 injections ont été faites.

Des réactions ont été observées dans 10 p. 100 des cas, mais sans jamais avoir un caractère de gravité quelconque.

Ajoutons enfin que l'on n'a eu à noter aucun insuccès et que le sérum purifié, arme de choix de la prophylaxie d'urgence, s'est toujours montré efficace et égal à lui-même, quant à la rapidité et à la durée de son action.

CHAPITRE IV

LA MISE EN ŒUVRE DE LA PROPHYLAXIE DE LA DIPHTÉRIE

Nous allons voir maintenant comment en utilisant les procédés d'immunisation dont nous disposons actuellement, on doit réaliser la prophylaxie de la diphtérie.

La question se pose de façon très différente suivant qu'on l'envisage :

— *En période d'épidémie*, où il est nécessaire d'agir rapidement, où, très souvent, l'on ne doit chercher à obtenir que des résultats immédiats;

— *Ou en dehors des épidémies* : on n'est plus alors en face de problèmes demandant une solution urgente. Mais, par contre, l'œuvre à entreprendre est beaucoup plus vaste et se présente sous un jour très différent : car on n'a plus seulement à faire à une famille ou à un groupement quelconque d'individus : c'est véritablement comme une œuvre *sociale* qu'il faut envisager la question, avec toutes ses difficultés, mais aussi ses heureuses conséquences, ses inappréciables bienfaits.

A. — EN PÉRIODE D'ÉPIDÉMIE

Deux sortes de mesures prophylactiques sont à prendre : les unes banales, les autres spécifiques.

I. — Mesures banales. — Ce sont tout d'abord les mesures légales que nous avons citées au début de cette étude et dont l'utilité est incontestable.

— *La déclaration* doit être faite aussitôt que possible. Rappelons qu'il faut déclarer également, au cours de la poussée épidémique, toutes les manifestations cliniques, même légères, qu'un ensemencement aura révélées de nature dipthérique.

— *L'isolement* des malades et des porteurs de germes, convalescents ou sains, doit être prescrit. Bien que cette mesure soit souvent mal accueillie, il importe d'en faire comprendre la nécessité et de la faire accepter. Elle est, actuellement encore, indispensable si l'on veut réaliser une prophylaxie efficace. Il est également indispensable de n'autoriser la mise en liberté qu'après deux prélèvements négatifs à huit jours d'intervalle.

— *La désinfection* des locaux, enfin, bien qu'elle soit pour certains auteurs une mesure tout à fait accessoire, est cependant à conseiller.

Parmi les autres mesures, la désinfection de la gorge du malade que l'on s'efforçait autrefois de réaliser pour le rendre inoffensif, est tout à fait illusoire. Il vaut beaucoup mieux, pendant la maladie, s'abstenir de tout traitement local : un isolement bien réalisé supplée d'ailleurs amplement à toutes les méthodes de désinfection de la gorge.

Il est, par contre, un moyen très simple d'éviter la projection du mucus pharyngé par les efforts de toux au cours de l'examen médical : il consiste dans l'emploi de

la *plaque de verre* que l'on interpose entre la bouche du sujet et son propre visage.

Rappelons enfin l'usage d'une solution d'oxycyanure pour les mains du médecin et des membres de la famille qui approchent le malade, d'une solution de permanganate pour la désinfection de l'abaisse-langue, des couverts du malade.

En résumé, nous retiendrons de tout ceci qu'une mesure est indispensable à prendre immédiatement : c'est L'ISOLEMENT COMPLET du malade.

II. — MESURES SPÉCIFIQUES. — Les mesures de prophylaxie spécifiques à prendre en période d'épidémie doivent être envisagées successivement :

Dans les familles,

Dans les collectivités.

A. — Dans les familles

Deux cas doivent ici encore être distingués, et cette classification, bien qu'un peu schématique, présente néanmoins, comme nous allons le voir, un grand intérêt pratique.

a) Il s'agit de *familles aisées*, où l'on peut faire des visites fréquentes, où, par conséquent, la surveillance médicale est facile :

1° LE PREMIER JOUR :

La première chose à faire est d'examiner la gorge de tous les sujets de l'entourage du malade :

a) On trouve chez un certain nombre d'entre eux des manifestations cliniques, même légères ou anormales, de diphtérie (gorge rouge, enduit amygdalien, etc.); ceux-ci doivent aussitôt être considérés comme des malades et être soumis aux injections curatives de sérum. Nous n'in-

sisterons pas sur ce point : le traitement de la diphtérie sortant du cadre de cette étude.

b) On ne trouve chez les autres aucune manifestation clinique de diphtérie. La conduite à tenir varie alors suivant l'âge : à moins qu'il n'y ait parmi eux des sujets déjà vaccinés pour lesquels l'abstention s'impose, on doit agir de la façon suivante :

— S'il y a des enfants de moins de 3 ans, on doit leur faire aussitôt une injection préventive de sérum purifié à la dose de mille unités;

— S'il y a des enfants de 3 à 12 ans, on doit leur faire une première injection d'anatoxine de 1/2 cc.;

— Quant aux grands enfants et aux adultes, en principe, aucune mesure spécifique n'est à prendre pour eux. La réaction de Schick, lorsqu'elle peut être pratiquée, donnera cependant chez eux d'utiles indications : notamment pour diminuer les risques de contagion, on pourra conseiller aux sujets réfractaires, de préférence aux réceptifs, de donner aux malades les soins nécessaires.

Enfin, pour en finir avec ces mesures à prendre le premier jour, nous rappellerons qu'un *ensemencement de toutes les gorges* doit être également immédiatement pratiqué.

En somme, pour nous résumer brièvement, aussitôt qu'un cas de diphtérie est constaté dans une famille, on doit, *le premier jour :*

1° Examiner systématiquement la gorge de tous les sujets de l'entourage;

— Les uns sont cliniquement atteints de diphtérie : on les traite;

— Les autres sont cliniquement sains : on fait une injection préventive de sérum purifié (1.000 unités) aux enfants de moins de 3 ans.

On fait une injection de 1/2 cc. d'anatoxine aux enfants de 3 à 12 ans.

On fait un Schick aux adultes;

2° Ensemencer toutes les gorges.

Il est bien entendu que *l'examen clinique de tout* l'entourage du malade, afin de dépister le moindre symptôme de diphtérie doit être *renouvelé tous les jours*. L'observation quotidienne (ou même bi-quotidienne) de toutes les gorges est la base même de la prophylaxie telle que nous l'envisageons dans ce cas particulier (familles aisées).

2° Le deuxième jour :

Les résultats des ensemencements étant connus, on fait une *injection préventive de sérum purifié* (1.000 unités) *aux porteurs de germes* et on les isole.

Aucune mesure spéciale n'est à prendre vis-à-vis des sujets dont l'ensemencement est négatif.

3° Les jours suivants :

La prophylaxie se borne à continuer la surveillance quotidienne de toutes les gorges (des sujets sains aussi bien que des porteurs de germe), afin de dépister, dès leur apparition, les moindres signes pouvant traduire une diphtérie et d'injecter aussitôt dans ces cas le sérum purifié à dose curative.

En outre, on continuera, bien entendu, les vaccinations commencées (1 cc. d'anatoxine trois semaines après la première injection).

4° Après la maladie, enfin :

— On terminera les vaccinations commencées;

— On contrôlera, par un Schick, l'immunité du malade et de son entourage;

— On vaccinera :
le malade s'il n'est pas immunisé,
les enfants de 1 à 3 ans, qui n'ont reçu que du sérum purifié;

— On conseillera aux parents de ramener les enfants plus jeunes lorsqu'ils auront atteint l'âge de 1 an, pour les vacciner;

— On prescrira enfin aux porteurs de germes, convalescents ou sains, qui resteront isolés, soit des lavages au sérum salé, soit des applications de rayons ultra-violets, jusqu'à ce que deux ensemencements négatifs à huit jours d'intervalle permettent de les rendre à une vie normale.

b) Il s'agit de *familles pauvres*, où les visites sont peu fréquentes, où, par conséquent, la surveillance médicale est difficile, où l'isolement enfin est très souvent illusoire.

Dans ces cas, le sérum purifié employé à titre préventif trouve ses indications les plus fréquentes.

Evidemment, il faut tenir compte avant tout de la confiance que l'on peut avoir dans la vigilance des parents :

1° Mais il est assez rare que la mère ou un autre membre de la famille soit capable l'examiner soigneusement la gorge des enfants, de rappeler le médecin au moindre événement anormal et de réaliser un isolement suffisant du malade. Dans de tels cas, on se comportera comme il est indiqué plus haut (voir familles aisées), l'observation quotidienne de toutes les gorges étant confiée aux parents;

2° Dans la règle, on ne peut pas compter sur la famille pour apporter une aide vraiment efficace en vue de la prophylaxie.

On injectera donc immédiatement du *sérum purifié à dose préventive* (1.000 cc.) *à tous les enfants*, quelque

soit leur âge, un examen préalable ayant décelé les sujets cliniquement atteints de diphtérie, qui sont traités (sérum curatif, isolement à domicile ou envoi à l'hôpital).

L'immunité est ainsi immédiatement réalisée; toute crainte de contagion est écartée. On peut donc s'occuper uniquement du traitement du ou des malades.

Après la maladie, on soumettra à la vaccination [illegible] les enfants qu'une réaction de Schick préalable aura révélés réceptifs. Si le Schick ne peut être fait, on vaccinera tous les enfants (convalescents et sujets sains) sans distinction).

Enfin, vis-à-vis des porteurs de germes, on adoptera la ligne de conduite que nous avons précédemment indiquée.

B. — Dans les collectivités

La conduite à tenir varie suivant l'âge des sujets :

1° *Nourrissons* (crèches, pouponnières) :

— Nous avons vu qu'au-dessous d'un an le vaccin n'immunise pas ou n'agit qu'à la faveur d'associations difficiles à manier.

— D'autre part, il s'agit habituellement dans ces cas de diphtérie larvée, à manifestations cliniques extrêmement frustes, oculaires ou nasales, par exemple. L'infection se propage cependant particulièrement vite et revêt toujours un caractère de haute gravité.

— Si l'on ajoute enfin que, le nourrisson se prêtant mal aux examens, la surveillance est difficile, on comprendra que la prophylaxie de la diphtérie dans de tels milieux doive s'adresser à une méthode d'exécution facile, mais cependant sûre et dont l'action se fasse rapidement sentir.

Là encore, l'indication du sérum purifié se pose nettement, à l'exclusion de tout autre procédé d'immunisation. On injectera donc d'emblée une dose de 1.000 unités à tous les nourrissons.

Toute la prophylaxie consiste, dans ce cas, *à intervenir immédiatement*, à faire *la sérothérapie préventive* dès que le premier cas de diphtérie est constaté.

Bien entendu, on aura isolé auparavant et soumis aux injections curatives tous les nourrissons présentant le moindre signe clinique de diphtérie.

On pratiquera enfin, aussitôt après la séroprévention un ensemencement de toutes les gorges, qui permettra de prendre, vis-à-vis des porteurs de germes, les mesures que nous avons signalées plus haut.

La vaccination sera pratiquée aussitôt que l'âge des enfants le permettra.

2° *Enfants* (écoles, orphelinats).

Il faut surtout dans ce cas :

— D'abord séparer les enfants suspects des enfants normaux, si l'on veut éviter la propagation de l'épidémie, si rapide dans de tels milieux, souvent encombrés.

— Ensuite mettre en œuvre, pour chaque groupe, les mesures spécifiques appropriées.

On agit donc de la façon suivante :

1° On fait un examen clinique de tous les enfants et l'on fait aussitôt un ensemencemennt de toutes les gorges. On interroge en même temps les enfants eux-mêmes et les personnes chargées de leur surveillance, susceptibles de donner d'utiles renseignements.

— Un certain nombre d'enfants sont atteints d'angine diphtérique et aussitôt mis en traitement.

— *D'autres* sont *suspects à quelque titre que ce soit* : ils ont une gorge rouge ou un signe clinique quelconque,

Prophylaxie de la Diphtérie dans les écoles en période d'épidémie

Le premier jour : Examen clinique de tous les enfants.
Ensemencement de toutes les gorges.

1° Enfants malades ⟶ mis en traitement ;
2° Enfants suspects ⟶ isolément — *sérum purifié ;*
3° Enfants normaux ⟶ *anatoxine.*

Le deuxième jour : D'après les résultats des ensemencements :

1° *Les suspects*
- ne sont pas porteurs de germes (a) ⟶ cesser l'isolement
- sont porteurs de germes (b) ⟶ isolement - surveillance

2° *Les normaux*
- ne sont pas porteurs de germes (c) ⟶ surveillance
- sont porteurs de germes (d) ⟶ isolement-*sérum purifié*

Les jours suivants :
1° *Les porteurs des germes* (b et d) ⟶ isolement - surveillance
2° *Les sujets sains* (a et c) ⟶ surveillance

Après l'épidémie :
1° *Les convalescents de diphtérie* ⟶ *anatoxine* (3 injections)
2° *Les porteurs de germes* ⟶ *anatoxine* (b) = 3 inj. (d) = 2 inj.
3° *Les sujets sains* ⟶ *anatoxine* (a) = 3 inj. (c) = 2 inj.

} et isolement jusqu'aux 2 ensemencements négatifs

même très léger, ou ils ont été plus particulièrement en contact avec un sujet reconnu malade (voisins de classe, de dortoir). Ils sont tous groupés dans une même pièce jusqu'à la fin de l'examen.

— Les autres enfants n'ont pas le moindre signe pouvant faire penser à une diphtérie. Ils ont vécu, les jours précédents, assez éloignés de tout sujet malade. Ils sont tous groupés dans une autre salle, séparée de la précédente;

2° L'examen de tous les enfants étant terminé, les malades ayant été conduits à l'infirmerie, on se comporte, vis-à-vis de ceux que l'on a classés en deux groupes, de la façon suivante :

— On fait aux enfants *suspects* une injection préventive de sérum purifié et on les isole.

— On fait aux enfants *normaux* une injection de $\frac{1}{2}$ cc. d'anatoxine;

3° Le lendemain, les résultats des ensemencements permettent de compléter les mesures prophylactiques.

a) Parmi les enfants *suspects*, *isolés* :

— Les uns n'ont pas de bacille de Löffler dans leur gorge. Doit-on leur permettre de reprendre leur vie habituelle avec les sujets normaux ?

On peut le faire s'ils avaient été isolés uniquement en raison de leur récente promiscuité avec des diphtériques, ou si les manifestations cliniques justifiant leur isolement paraissent vraiment de nature banale et sont en voie de guérison.

On doit au contraire garder isolés (mais en les séparant des porteurs de germes) ceux dont les signes cliniques paraissent vraiment de nature suspecte. Une faute de technique étant toujours possible lorsque les prélèvements sont faits en grand nombre, un nouvel ensemen-

cement négatif sera nécessaire pour leur rendre leur liberté.

— Les autres sont porteurs de germes : ils restent isolés et sont quotidiennement surveillés : les symptômes de certains d'entre eux peuvent en effet se confirmer et nécessiter une sérothérapie curative.

b) Parmi les enfants *normaux, non isolés :*

— Les uns ne sont pas porteurs de germes : aucune mesure spéciale n'est à prendre pour eux : on se bornera à compléter leur vaccination par les deux injections suivantes d'anatoxine, aux intervalles habituels, mais en les *surveillant quotidiennement.* Rappelons en effet que leur immunité ne s'installera que de la quatrième à la sixième semaine de la vaccination et qu'ils sont par conséquent réceptifs pendant cette première période.

— Les autres sont porteurs de germes : on les isole avec les porteurs du groupe précédent (suspects) et on leur fait aussitôt une injection préventive de sérum purifié (1.000 un.).

4° Les jours suivants, on continue la surveillance de tous les sujets (aussi bien des sujets sains que des porteurs de germes) en examinant surtout très soigneusement les sujets en cours de vaccination, qui n'ont pas reçu de sérum. Le moindre signe suspect commande aussitôt chez eux la sérothérapie préventive et l'isolement;

5° Après l'épidémie, on se trouve en présence :

I — de convalescents de diphtérie;
II — de porteurs de germes, isolés;
III — de sujets sains.

La prophylaxie, à ce moment, n'est pas terminée, bien au contraire. La partie la plus importante de la tâche reste à accomplir. Il faut :

— Immuniser les sujets qui ne le sont pas encore.

— Rendre inoffensifs les porteurs de germes.

Si une réaction de Schick peut être pratiquée, elle permettra de ne vacciner que les sujets réceptifs. Mais elle n'est pas indispensable : il est beaucoup plus pratique, vu la simplicité de la méthode, *de vacciner tous les enfants* (en ne faisant, bien entendu, aux enfants en cours de vaccination, que la dernière ou les deux dernières injections).

Envisageons donc, en détail, comment on doit se comporter vis-à-vis des différentes catégories d'enfants :

I. — Les convalescents de diphtérie sont tous vaccinés par trois injections d'anatoxine. On recherche en outre chez eux les porteurs de germes : deux prélèvements négatifs à 8 jours d'intervalle seront nécessaires pour leur rendre leur liberté.

II. — Parmi les porteurs de germes :

— les uns n'ont reçu que du sérum purifié;

— les autres ont reçu anatoxine le premier jour et sérum purifié le deuxième jour.

Ils doivent tous être vaccinés, mais ceux de la deuxième catégorie par deux injections seulement (1 cc. et 1 ½); en outre, on attendra bien entendu que l'action du sérum soit épuisée pour entreprendre la vaccination.

Enfin on continuera à les garder isolés en les traitant comme nous l'avons indiqué plus haut, jusqu'à ce que deux ensemencements négatifs permettent de les libérer.

Il est à noter que l'isolement des porteurs, qu'il s'agisse de convalescents (I) ou de porteurs sains (II) peut être réduit : dès que l'ensemble des enfants commence à être immunisé (4e semaine de la vaccination), les porteurs sont inoffensifs et peuvent être remis en contact avec les autres.

III. — Parmi les sujets sains :

— les uns n'ont reçu que de l'anatoxine (1 ou 2 injections);
— les autres n'ont reçu que du sérum purifié.

On terminera donc la vaccination des premiers et on vaccinera complètement les seconds, en attendant pour eux, comme précédemment, une vingtaine de jours après la sérothérapie.

Cette façon d'agir nécessite évidemment un certain temps, mais en appliquant ces mesures méthodiquement comme nous l'avons indiqué, on réalisera une prophylaxie vraiment efficace : on jugulera rapidement une épidémie de diphtérie tout en réduisant au minimum la séroprévention et en aboutissant à l'immunisation de toute une collectivité.

Enfin la question de la prophylaxie dans de tels milieux doit être envisagée encore à un autre point de vue : car s'il est facile d'agir comme nous l'avons indiqué dans des établissements où les enfants sont à demeure (orphelinats, pensionnats), la question devient plus compliquée dans les écoles où certains enfants sont externes.

Dans ce cas, si l'on ne peut pas les garder tous sous la main pour les soumettre à la surveillance quotidienne, il est préférable, après avoir pris les mesures du premier jour (examen clinique, ensemencement, injections d'anatoxine ou de sérum purifié) de renvoyer définitivement chez eux ceux qui ne peuvent pas rester complètement à l'école. Les parents viendront prendre le lendemain le résultat de l'ensemencement : celui-ci sera communiqué, ainsi que les mesures déjà prises pour l'enfant, au médecin de la famille, qui agira en conséquence. Quant au retour de l'enfant à l'école, il ne devra être autorisé que lorsque l'enfant aura été vacciné et aura eu deux ensemencements négatifs.

Rappelons pour terminer le rôle néfaste du *licenciement*, qui était autrefois une mesure communément prise, pour toute épidémie, quelle qu'elle soit.

« Il est inopérant et même dangereux de licencier les élèves d'une école contaminée », dit M. Lereboullet, et cela se conçoit aisément : les enfants échappent en effet à toute surveillance et, à part quelques rares familles où les précautions élémentaires sont prises, ils vont créer partout des foyers épidémiques.

3° *Hôpitaux d'enfants*

a) Dans les salles de médecine générale ou de chirurgie, dès l'apparition d'un cas de diphtérie, on fait, après avoir recherché et isolé les autres diphtéries :

— une injection préventive de sérum purifié aux voisins du lit;
— une réaction de Schick aux autres.

Il s'agit en effet dans ce cas de milieux très surveillés où il est facile d'observer minutieusement et quotidiennement les enfants. Par ailleurs, nous savons la fréquence de l'immunisation spontanée occulte : on trouvera donc vraisemblablement à l'hôpital beaucoup plus d'enfants réfractaires que dans un milieu sain.

— Enfin, on ensemence toutes les gorges.

On peut donc, les jours suivants, muni des renseignements biologiques et bactériologiques, réaliser la prophylaxie dans des conditions particulièrement favorables.

— Pour les sujets à Schick négatif, aucune mesure spécifique n'est à envisager. Si certains parmi eux, sont porteurs de germes, on les isolera seulement, le temps nécessaire, en leur appliquant les méthodes déjà signalées.

— Pour des sujets à Schick positif,
  — s'ils ne sont pas porteurs de germes, on leur fait seulement une injection d'anatoxine ($\frac{1}{2}$ cc.);
  — s'ils sont porteurs de germes, on leur fait, d'abord cette injection d'anatoxine, puis une injection préventive de sérum purifié, et on les isole.

b) Dans les services de médecine spéciale, en particulier dans les services de rougeole et de scarlatine, la diphtérie est redoutable, car ces maladies lui impriment un caractère de haute gravité. La séroprévention s'impose : on injectera à tous les enfants une dose préventive de sérum purifié (dose qui sera doublée chez les rougeoleux, car l'action du sérum est nettement moins marquée chez ces malades).

En outre, on complètera, bien entendu, la prophylaxie par le dépistage et l'isolement des porteurs de germes, par une surveillance quotidienne de toutes les gorges.

4° *Adultes*

— Dans les hôpitaux d'adultes, on adoptera la même pratique que dans les hôpitaux d'enfants (médecine générale), étant donné le fort pourcentage habituel des adultes immunisés :

  — séroprévention aux voisins de lit ;
  — Schick aux autres;
  — ensemencement de toutes les gorges.

Ensuite :

  — *isolement* des porteurs de germes :
    — la plupart ont un Schick négatif = o;
    — quelques-uns ont un Schick positif : anatoxine, puis sérum préventif.

— parmi les sujets sains (non porteurs) on vaccine ceux dont le Schick est positif.

— Dans l'armée, enfin, où les épidémies de diphtérie sont souvent redoutables, étant donné le nombre des sujets exposés à la contagion et la promiscuité dans laquelle ils vivent, les mêmes mesures sont à envisager. Mais alors que dans un hôpital d'adultes, on a à faire à un nombre de malades relativement restreint (une salle d'un service), dans les milieux militaires, par contre, on a toujours à s'occuper d'un groupe de sujets singulièrement plus important. Si l'on peut, à la rigueur, faire tous les ensemencements, il est pratiquement impossible de faire des Schick.

On est donc obligé de vacciner tout le monde, en faisant, de plus, aux porteurs de germes, du sérum préventif. L'isolement de ces derniers, qui sont parfois nombreux, apporte de plus une gêne considérable à l'instruction des recrues.

On conçoit donc le gros avantage qu'il y aurait à vacciner systématiquement par l'anatoxine tous les jeunes soldats à leur arrivée au corps. Nous y reviendrons en étudiant la prophylaxie de la diphtérie « en dehors des épidémies ». Disons seulement ici que, grâce aux vaccins associés (union de vaccin T A B et d'anatoxine), la vaccination antidiphtérique dans l'armée serait singulièrement simplifiée, et que le problème, toujours complexe, de la prophylaxie, en temps d'épidémie, se trouverait, du fait de l'immunisation générale, complètement résolu.

B. — EN DEHORS DES ÉPIDÉMIES

La diphtérie peut et doit être activement et efficacement combattue.

— La découverte du *sérum* a, certes, marqué une étape mémorable dans l'histoire de la prophylaxie de la diph-

térie : la *mortalité* s'est trouvée considérablement abaissée du fait de son emploi et la diphtérie n'est plus la maladie effroyablement grave des descriptions de Bretonneau et de Trousseau. Mais l'influence du sérum sur la morbidité a été beaucoup moins marquée : celle-ci a été réduite d'un tiers au maximum, et cela se conçoit, l'immunité passive conférée par la sérothérapie étant très éphémère.

— Aujourd'hui, c'est une nouvelle étape qui commence : la *vaccination* antidiphtérique est réalisée. Une immunité active, solide et durable, analogue à celle que procure la méthode utilisée depuis Jenner contre la variole, peut être conférée par l'anatoxine. La *morbidité* de la diphtérie doit diminuer. La diphtérie doit devenir une maladie rare et est même appelée à disparaître, vaincue, comme la variole, par la vaccination préventive.

Tout le problème se résume donc dans la *généralisation de la vaccination.*

Mais si la question doit être envisagée dans toute son ampleur, il ne faut cependant pas, en voulant agir trop vite, en voulant l'imposer à tous, risquer de compromettre le succès de la vaccination.

Il s'agit, ne l'oublions pas, d'une méthode encore récente : il faut donc avant tout attendre que la production d'anatoxine soit suffisante pour répondre aux besoins créés par une vaccination généralisée.

De plus, en voulant trop hâter la diffusion de l'anatoxine et surtout en rendant dès maintenant la vaccination obligatoire, on aboutirait presque fatalement à la rendre tout à fait impopulaire : l'anatoxine est connue en effet dans les milieux médicaux, où son utilité apparaît incontestable; mais dans le public, on ne sait encore que très peu et très vaguement de quoi il s'agit, et il faut, pour la faire connaître et apprécier, tout un long travail de vulgarisation, qui est actuellement à peine ébauché.

Ne risquons donc pas, en la préconisant trop vite, de n'éveiller vis-à-vis de la vaccination que méfiance et hostilité : cette réaction est inévitable, dans tous les milieux, lorsqu'une mesure, même utile, est imposée.

Il vaut beaucoup mieux observer, dans l'emploi de cette méthode, une sage progression, essayer d'*organiser* la vaccination antidipthérique : ainsi, l'emploi de l'anatoxine se généralisera lentement mais sûrement, et cette nouvelle et remarquable méthode prophylactique finira par s'imposer d'elle-même.

Pour que la lutte antidiphtérique soit entreprise utilement, il est nécessaire que tous les efforts tendant à ce but soient étroitement coordonnés, que chacun comprenne son rôle et se mette à la tâche avec toute l'activité désirable.

I. Les pouvoirs publics saisis de la question, ont déjà montré, en prenant les premières mesures nécessaires, tout l'intérêt qu'ils portaient à la vaccination antidiphtérique.

— L'Académie de Médecine émettait, le 6 décembre 1927, un vœu « demandant aux pouvoirs publics que la méthode de vaccination antidiphtérique au moyen de l'anatoxine soit instituée systématiquement parmi les enfants, notamment parmi ceux qui fréquentent les écoles; et que cette pratique soit mise en œuvre dans les départements et les villes où l'inspection médicale des écoles est organisée ».

— M. André Fallières, ministre du travail, de l'hygiène de l'assistance et de la prévoyance sociales, constituait aussitôt une Commission, présidée par M. Jules Renault, composé de personnalités s'occupant spécialement de la diphtérie et de l'hygiène infantile, et chargée d'étudier cette question.

— Le rapport de cette Commission a été lu à l'Académie par M. Jules Renault le 13 mars 1928 : en dehors des notions relatives à la préparation et à l'action immunisante de l'anatoxine, qu'il a précisées, M. Jules Renault a surtout insisté sur la nécessité de pratiquer la vaccination antidiphtérique *dès la fin de la première année*.

— C'est en effet à partir d'un an que le vaccin agit.

— C'est, d'autre part, chez les jeunes enfants que la réceptivité est maxima : le Schick est pratiquement inutile chez eux, ils sont tous justiciables de la vaccination.

— Enfin, l'immunisation est facile et bien tolérée chez *l'enfant jeune*.

Il ne faut donc pas faire d'anatoxine avant un an, mais, dès que cet âge est atteint il y a intérêt à vacciner le plus tôt possible.

M. Jules Renault estime donc que la propagande en faveur de la vaccination doit être faite d'abord dans les consultations de nourrissons, les gouttes de lait, les dispensaires, les crèches, les pouponnières, les mutualités maternelles et infantiles, les centres d'élevage, le service de protection des enfants du premier âge, bref, dans toutes les collectivités d'enfants de 1 à 3 ans environ.

Pour atteindre les enfants plus âgés, de 3 à 6 ans, c'est aux directrices et institutrices des *écoles maternelles* qu'il faut enseigner l'utilité de la vaccination.

Plus tard encore, c'est par le personnel enseignant et par les médecins inspecteurs des écoles que l'on peut atteindre à l'école primaire les enfants de 6 à 13 ans.

Enfin les directeurs d'écoles primaires supérieures, d'écoles d'apprentissage, d'établissements d'enseignement secondaire devront être également informés de l'utilité de la vaccination; mais l'âge est déjà, pour cette catégorie de sujets, un obstacle à la généralisation de l'emploi de l'anatoxine.

— Pour que la vaccination antidiphtérique soit pratiquée systématiquement dans tous ces établissements, et surtout dans ceux qui abritent de jeunes enfants (de 1 à 6 ans), il faut :

1° *Faire une propagande* intense et continue en faveur de la vaccination.

— La Commission a rédigé dans ce but une circulaire adoptée par le Conseil supérieur d'hygiène publique de France, et que nous reproduisons ci-dessous :

Instructions pour la vaccination antidiphtérique au moyen de l'anatoxine

Principe de la vaccination. — Une toxine diphétrique additionnée de formol et conservée à l'étuve à 37° perd peu à peu son pouvoir toxique et cependant elle conserve son pouvoir de floculer en présence de l'antitoxine comme lorsqu'elle était fraîche et active. Devenue innoffensive, tout en conservant ses propriétés d'antigène, elle s'est transformée en une substance nouvelle, l'anatoxine.

L'anatoxine peut être injectée à doses énormes aux animaux les plus sensibles à l'action de la toxine diphtérique sans leur causer aucun dommage. Bien plus, injectée à doses convenables, elle provoque la formation d'antitoxine dans leur sang et leur confère une immunité active de très longue durée, peut-être même définitive.

L'innocuité de l'anatoxine et son haut pouvoir immunisant en font la substance de choix pour la vaccination antidiphtérique.

Technique de la vaccination. — Age : Il y a grand avantage à vacciner les enfants dès la fin de la première année (1). On peut sans inconvénient vacciner les adolescents et même les adultes (2).

---

(1) Pendant les premiers mois les nourissons sont moins réceptifs à la diphtérie et d'autres part acquièrent moins facilement l'immunité par la vaccination.

(2) Pour les adolescents et les adultes. il est bon de réserver la vaccination à ceux dont la réaction de SCHICK est positive.

Mode d'immunisation. — Trois injections sont nécessaires pour assurer l'immunisation. Elles peuvent être faites, après asepsie de la peau, dans le tissu cellulaire sous-cutané de toutes les régions et de préférence dans celui de la fosse sus-épineuse :

Première injection : un demi-centimètre cube (0 cc. 5).

Deuxième injection : un centimètre cube (1 cc.) trois semaines plus tard.

Troisième injection : un centimètre cube et demi (1 cc. 5) deux semaines plus tard.

Si, pour une raison quelconque, la série des injections a été interrompue, on peut ultérieurement la reprendre au point où on l'a laissée sans être obligé de la recommencer.

Réactions vaccinales. — On peut observer, le lendemain ou le surlendemain de la première ou de la deuxième injection, des réactions chez 5 à 10 p. 100 des sujets vaccinés : locales (rougeur plus ou moins étendue avec œdème) ou générales (température : 38 à 39°, malaise, fatigue), ces réactions ne sont jamais dangereuses. On les observe principalement chez les adolescents et les adultes. Elles sont d'autant plus rares et légères que les sujets sont plus jeunes. Leur durée est de 24 à 48 heures, pendant lesquelles le repos à la chambre est indiqué.

Contre-indications. — En cas de maladie fébrile ou d'infection de la peau, il est préférable de surseoir à la vaccination.

L'anatoxine ne contient pas de sérum; son emploi n'est pas contre-indiqué par une injection antérieure de sérum et ne contre-indique pas une injection ultérieure de sérum.

Date d'apparition et durée de l'immunité. — L'immunité produite par l'anatoxine commence peu après la première injection, augmente progessivement et n'est complète que huit jours après la troisième injection; elle dure plusieurs années et peut-être toute la vie.

Emploi dans la prophylaxie de la dtphtérie. — Il ne faut pas attendre l'apparition d'un cas de diphtérie, moins encore d'une

epidémie, pour préconiser la vaccination antidiphtérique dans les familles et surtout dans les collectivités (crèches, écoles, pensionnats, etc...); l'immunisation se produisant lentement, on ne peut compter sur la vaccination par l'anatoxine pour juguler une épidémie.

Prophylaxie dans les milieux contaminés. — En cas d'épidémie, l'injection préventive de mille unités d'antitoxine purifiée ou de dix centimètres cubes de sérum antidiphtérique pourra seule produire l'immunisation immédiate; mais celle-ci, n'étant que d'une durée de trois à quatre semaines, doit être complétée par l'immunisation permanente que détermine l'anatoxine. La première injection d'anatoxine sera faite quelques minute avant l'injection d'antitoxine ou de sérum; la deuxième et la troisième injection seront faites ensuite après les délais habituels.

L'anatoxine diphtérique est délivrée en boîtes de trois ampoules de 1 cc. 5 pour vaccinations individuelles; en ampoules de 10 cc. pour vaccinations collectives.

Ces instructions, qui sont reproduites dans chaque boîte d'anatoxine délivrée par l'Institut Pasteur, doivent en outre servir de base à la propagande antidiphtérique.

Elles sont dès maintenant adressées à tous les établissements et maisons d'éducation où la vaccination peut être entreprise.

Tous les articles destinés à la vulgarisation de l'immunisation par l'anatoxine devront également s'en inspirer.

— Enfin, pour préparer l'opinion publique, pour que toute la population soit atteinte par la propagande, M. Jules Renault estime que toutes les méthodes de diffusion dont nous disposons actuellement : articles de presse, tracts, radiotéléphonie, films cinématographiques doivent être mises en œuvre. Cette mission incombe désormais à l'Office National d'hygiène sociale, que M. le Ministre

du Travail a décidé de charger de toute la propagande pour la vaccination antidiphtérique.

2° *Il faut en outre faciliter l'extension de la vaccination* en la faisant pratiquer *gratuitement* dans les milieux où la dépense entraînée par l'achat de l'anatoxine est un obstacle à son emploi.

C'est là un des devoirs des Pouvoirs Publics, sur lequel M. Jules Renault a insisté.

Organisées déjà dans les hôpitaux d'enfants, comme nous le verrons plus loin, des séances gratuites de vaccination peuvent être également facilement instituées dans toutes les œuvres d'assistance infantile : crèches, pouponnières, gouttes de lait, etc., ainsi que dans les écoles maternelles et primaires.

Dans tous ces milieux, si le vaccin est fourni gratuitement, il ne subsiste aucun obstacle réel à l'organisation de séances de vaccination.

— Le personnel médical attaché à ces établissements est tout disposé à organiser cette vaccination systématique : il est bien entendu que la tâche doit lui être facilitée autant que possible et que tous les inconvénients d'ordre administratif doivent être évités par des instructions ministérielles précises; l'autorisation préfectorale, notamment, doit être accordée facilement et sans restriction aux médecins-inspecteurs des écoles si l'on veut que la tâche soit menée à bien.

Les locaux nécessaires à ces séances de vaccination sont également faciles à trouver dans les écoles ou les œuvres dont il est question.

— Il ne pourrait en somme subsister de difficulté que du côté des familles des enfants. Mais si la propagande est préalablement bien faite, les parents seront tout disposés à faire vacciner gratuitement leurs enfants. Pour simplifier les formalités, M. Jules Renault propose d'ailleurs d'adresser aux parents une note expliquant l'orga-

nisation de la vaccination gratuite et leur faisant savoir que l'absence de refus sera considérée comme une autorisation de vaccination.

En résumé. — Les Pouvoirs Publics ont commencé à agir en faveur de la vaccination antidiphtérique en constituant une Commission chargée d'étudier la question et en organisant officiellement la propagande.

Mais il faut encore que leur intervention se fasse efficacement sentir :

— D'une part, en allouant des crédits suffisants pour l'organisation de la vaccination gratuite dans toutes les collectivités d'enfants dépendant de l'Etat (1).

— D'autre part, en donnant aux médecins qui s'en chargeront une liberté d'action assez grande pour que toutes difficultés leur soient évitées.

Ainsi la vaccination de la plupart des *enfants jeunes* doit être rapidement réalisée et l'une des sources les plus communes des épidémies de diphtérie se trouvera tarie.

Enfin il est une autre question à résoudre : la vaccination antidiphtérique doit-elle être rendue obligatoire dans *l'armée ?*

Certes, ce problème aura perdu de son importance lorsque la vaccination des enfants sera régulièrement organisée. Mais comme la durée de l'immunité n'est pas absolument fixée, comme, d'autre part, les épidémies en milieux militaires sont particulièrement difficiles à enrayer, du fait de l'encombrement, il y aurait certainement un grand intérêt à vacciner systématiquement les jeunes soldats à leur incorporation. Dans quelques années on pourrait n'envisager qu'une revaccination à l'aide de

(1) Il convient de signaler ici que l'on s'occupe déjà de cette question dans certaines régions : le Conseil Général de la Seine-Inférieure, notamment, vient d'offrir une subvention destinée à l'organisation de la vaccination antidiphtérique.

moindres doses ou en diminuant le nombre des injections.

Quoi qu'il en soit, puisque la vaccination antityphique est obligatoire dans l'armée, il serait simple et pratique d'utiliser les vaccins associés (union d'anatoxine et de vaccin T. A. B.) qui ont donné à MM. Ramon et Zœller d'excellents résultats.

II. Mais en dehors des mesures incombant aux Pouvoirs Publics, il est nécessaire que toutes les **initiatives d'ordre strictement privé,** soient mises en jeu et contribuent, dans la mesure du possible, à organiser la lutte antidiphtérique.

Avant tout il est de première importance de créer des Centres de prophylaxie antidiphtérique ou d'aider à leur organisation.

Nous avons suffisamment insisté par ailleurs sur les remarquables résultats obtenus par le Centre de cet ordre que M. Lereboullet a créé à l'hôpital des Enfants Malades; ils démontrent assez que cet exemple doit être suivi.

Nous allons seulement envisager ici comment on doit concevoir l'organisation et le fonctionnement de ces Centres.

C'est tout d'abord dans les hôpitaux d'enfants surtout que la création de tels centres s'impose, et en particulier dans les services de diphtérie. Le recrutement des enfants est ainsi grandement facilité; à l'occasion d'un cas de diphtérie les parents sont mis au courant, de vive voix, ou par affiches, de la possibilité d'une vaccination, et les frères, sœurs ou voisins du petit malade sont ainsi plus volontiers amenés au Centre.

Mais dans tous les hôpitaux, quels qu'ils soient, des Centres peuvent être également installés, à la condition qu'une publicité bien faite indique à la porte de l'établissement et dans les différents services où et à quelles heu-

res on doit se présenter pour faire vacciner les enfants. Signalons en passant que le travail des médecins des écoles se trouvera ainsi très allégé; un certificat de vaccination étant délivré par le Centre, ils n'auront pas à s'occuper des enfants qui y seront passés.

— Le Centre étant créé, que fait-on aux enfants qui y sont amenés ?

— Il faut avant tout les examiner. Bien souvent, en effet, il s'agit de frères ou de sœurs de diphtériques, et ils sont atteints eux-mêmes d'une angine à fausses membranes typique : dans ce cas, bien entendu, le Centre se borne à faire hospitaliser l'enfant.

— Fréquemment aussi l'examen ne révèle qu'une gorge un peu rouge, un enduit amygdalien suspect. Que doit-on faire ? Pratiquement dans un Centre tout signe clinique, même léger, commande la séroprévention, qui ne dispense nullement, bien entendu, de la vaccination. On fera donc à l'enfant :

— Un ensemencement;

— Une injection de ½ cc. d'anatoxine;

— Une injection de sérum purifié à la dose de 1.000, 5.000 ou 10.000 unités suivant les signes observés, et l'on demandera aux parents de le ramener le lendemain.

— Enfin l'enfant examiné est parfois tout à fait normal : on lui fait sa première injection d'anatoxine et on le fait revenir trois semaines plus tard. S'il a été en contact avec un diphtérique, on lui fait un ensemencement et on le revoit le lendemain.

— Cette tâche strictement médicale doit évidemment être complétée par tout un travail d'écritures, qui est indispensable à l'ordre et au bon fonctionnement du Centre.

— Il est tout d'abord indispensable de tenir un *registre* où une case est réservée à chaque enfant amené au Centre. Chaque case comprend trois parties :

— La première pour le nom, l'âge et l'adresse de l'enfant;

— La deuxième pour les injections d'anatoxine, avec les dates auxquelles elles ont été faites;

— La troisième enfin où l'on note les divers signes cliniques observés, les réactions, les résultats des ensemencements, les injections de sérum purifié.

— Ensuite il faut conserver au Centre les *autorisations de vaccination*, signées des parents. Le modèle adopté aux Enfants Malades et que nous reproduisons ci-contre, forme la souche du *certificat de vaccination* (1).

L'autorisation est signée avant la vaccination. Le certificat est rempli, détaché et remis à la famille à la fin de la vaccination.

— Enfin un *certificat de non contagion* est remis aux familles après ensemencement négatif pour permettre le retour de l'enfant à l'école.

— En outre, il faut bien entendu remettre aux parents à chaque visite une fiche leur indiquant quel jour ils doivent ramener l'enfant si l'on veut que les injections soient faites régulièrement. Il faut d'ailleurs ajouter bien souvent des recommandations verbales concernant le danger de contagion pour les porteurs de germes, la nécessité absolue de revenir le lendemain s'il y a des signes cliniques, il faut les prévenir des réactions possibles.

Bref, la tâche est assez complexe, et même lorsque le fonctionnement du Centre a été parfaitement mis au point, comme aux Enfants Malades, il nécessite, de la

(1) Ce modèle de certificat a d'ailleurs été adopté par l'Institut Pasteur, qui en met un dans chaque boîte d'anatoxine.

part du personnel médical et infirmier, un travail minutieux, une attention de tous les instants.

Le Centre de prophylaxie des Enfants Malades est actuellement en pleine activité : 50 à 60 enfants y sont amenés tous les matins; presque tous les après-midi sont occupés par les vaccinations du dehors (orphelinats, pensionnats, etc.) que nous avons signalées plus haut.

D'autres Centres du même ordre fonctionnent déjà et il est tout à fait souhaitable qu'il s'en crée encore de nouveaux. Certes, la tâche n'est pas toujours aisée, mais les difficultés de tout ordre que l'on peut rencontrer sont largement compensées par la perspective d'accomplir sûrement une œuvre éminemment utile.

— En dehors de ces Centres, que peut-on demander encore aux initiatives privées ? D'aider à faire connaître et apprécier la vaccination. Toute *propagande*, quelle qu'en soit l'origine, est des plus utiles, si elle est bien faite, et ne peut que contribuer à renforcer celle qui est officiellement organisée.

Signalons entre autres ce qui a été fait, à ce point de vue, par l'Union des Œuvres du XIII[e] arrondissement, dont nous reproduisons ci-dessous un des tracts.

AUX PARENTS — AUX EDUCATEURS

LA DIPHTERIE

La diphtérie est une maladie contagieuse grave, que vous pouvez éviter si vous faites vacciner vos enfants entre l'âge de 1 an et l'âge de 7 ans.

Cette vaccination comporte trois piqûres, non de sérum comme celles que l'on fait à un enfant qui a été en contact avec un malade atteint de diphtérie, mais un vaccin injecté en très petite quantité et en trois fois.

Cette vaccination n'est donc pas douloureuse : quelquefois l'enfant a seulement un petit accès de fièvre qui dure 24 heures.

Faites donc vacciner vos enfants âgés de moins de 7 ans.

ON VACCINE :

les mardi, jeudi, samedi de 9 heures à midi, à l'*Hôpital des Enfants Malades*, 149, rue de Sèvres.

Cette vaccination ne se renouvelle pas de toute l'enfance.

Un certificat vous sera délivré.

Paris, Décembre 1927.

Union des Œuvres du XIII[e] arrondissement.

Rien à ce sujet ne peut être considéré comme négligeable et il y a lieu d'encourager très vivement les initiatives de cet ordre qui peuvent rendre d'inappréciables services.

— Enfin, pour terminer cette étude, nous insisterons sur le rôle considérable que peut jouer tout le corps médical en faveur de la diffusion de la vaccination : il est bien évident que nul n'est mieux placé que le médecin praticien pour faire une propagande active et efficace.

Aussi chacun doit-il, dans sa sphère, contribuer à l'œuvre générale en préconisant la vaccination dans les familles, en expliquant ses avantages, en s'efforçant de la faire accepter.

Comme l'ont dit MM. Ramon et Zœller : « La diphtérie doit disparaître. Le médecin qui assiste à l'évolution d'une diphtérie, ceux qui voient succomber entre leurs mains un diphtérique doivent savoir que cela aurait pu être évité. »

CONCLUSIONS

1° La prophylaxie de la diphtérie doit être envisagée actuellement sur de nouvelles bases, du fait des récentes acquisitions :

a) Le vaccin antidiphtérique (ou anatoxine de Ramon) qui, administré en trois injections sous-cutanées confère en six semaines une immunité active durant vraisemblablement plusieurs années. L'emploi de ce vaccin doit abaisser considérablement la morbidité diphtérique;

b) Le sérum antidiphtérique purifié (ou antitoxine purifiée) qui a la même action que le sérum ordinaire et donne des accidents moins fréquents et surtout beaucoup moins graves. Il permet la séroprévention d'urgence en toute sécurité.

2° Ces nouvelles méthodes préventives ont aujourd'hui fait leurs preuves.

Couramment employées dans les hôpitaux et dans de nombreuses collectivités d'enfants, leur utilisation rationnelle a toujours donné les remarquables résultats que l'on pouvait attendre.

Elles doivent donc entrer désormais dans la pratique prophylactique courante.

3° En temps d'épidémie le sérum purifié est surtout utile, mais l'anatoxine a également ses indications : le

choix opportun de l'un ou de l'autre, ou même l'association des deux sont soumis à des règles précises adaptées aux différents milieux et dont nous avons exposé plus haut le détail.

4° En dehors des épidémies il faut envisager la généralisation de la vaccination.

Sans parler de la rendre obligatoire il paraît utile de la faire pratiquer systématiquent chez les enfants jeunes (de 1 à 6 ans). Les Pouvoirs Publics s'y sont déjà intéressés : une propagande intense est organisée et ils apporteront en outre l'aide matérielle nécessaire.

Mais, de plus, il est indispensable de faciliter l'organisation et le fonctionnement de véritables *Centres de prophylaxie antidiphtérique*. Ceux-ci sont appelés à rendre d'éminents services : les résultats obtenus d'ores et déjà au Centre de prophylaxie de l'Hôpital des Enfants Malades, où 11.000 vaccinations ont été pratiquées en témoignent éloquemment.

La création de nombreux centres analogues aidera, sans aucun doute et dans une large mesure à l'extension de la vaccination et par conséquent à la disparition progressive de la diphtérie.

Vu, le Doyen, *Vu, le Président,*

ROGER. NOBÉCOURT

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,

CHARLETY.

BIBLIOGRAPHIE

C. Artin. — Etude et traitement des porteurs de germes diphtériques. — Thèse Paris, 1927.

E.-C. Aviragnet, B. Weill-Hallé et P.-L. Marie. — L'immunité naturelle à l'égard de la diphtérie et la réaction de Schick. — *Journal Médical Français*, janvier 1920.

A. Bessemans. — La lutte antidiphtérique en Belgique. — *Bulletin de l'Office International d'Hgyiène publique*, octobre 1925.

R. Clément. — La maladie sérique. — *Progrès Médical*, 28 novembre 1925.

J. Comby. — Traitement de la diphtérie en clientèle par le nouveau sérum purifié de l'Institut Pasteur. — *Bulletins de Société Médicale des Hôpitaux*, avril 1926.

R. Cruchet, G. Cantorné et M. Traissac. — Traitement actuel de la diphtérie. — *La Médecine*, février 1928.

H. Darré, G. Loiseau et A. Laffaille. — De l'immunisation antidiphtérique par l'anatoxine diphtérique. — *Bull. Soc. Méd. Hôp.*, mai 1924.

H. Darré, G. Loiseau et A. Laffaille. — Hypersensibilité des convalescents de diphtérie à l'anatoxine diphtérique. — *Bull. Soc. Méd. Hôp.*, juillet 1924.

R. Debré et M. Lelong. — La prophylaxie de la diphtérie. — *La Clinique*, avril 1928.

J.-M. Dubreuilh. — Les sérums thérapeutiques épurés. — Thèse Paris, 1925.

A. Dufourt. — Anaphylaxie sérique. — *Sciences Médicales*, 15 janvier 1927.

R. Franssenn. — L'excrétion des sérums antidiphtériques purifiés et non purifiés. — *Presse Médicale*, 28 décembre 1927.

H. Grenet et J. Delarue. — Remarques sur la sérothérapie antidiphtérique; action comparée de divers sérums. — *Bull. Soc. Méd. Hôp.*, février 1927.

Harvier et Requin. — Essais de vaccination antidiphtérique dans un groupe scolaire de la Ville de Paris. — *La Médecine Scolaire*, février 1926.

J. Huber. — La vaccination antidiphtérique par l'anatoxine de Ramon. — *Journal de Médecine et de Chirurgie pratiques*, 10 mars 1928.

L. Janvier. — Les accidents sériques consécutifs à l'emploi du sérum antidiphtérique purifié (antitoxine diphtérique. — Thèse Paris, 1926.

P. Lereboullet. — Prophylaxie de la diphtérie et réaction de Schick. — *Journal Médical Français*, octobre 1921.

— L'immunisation spontanée et provoquée contre la diphtérie. — *Revue de pathologie comparée*, 20 janvier 1925.

— Le traitement de la diphtérie de Bretonneau à nos jours. — *Progrès Médical*, 7 février 1925.

— Les notions nouvelles sur la prophylaxie et le traitement de la diphtérie. — *Revue Médicale Française*, novembre 1926.

— L'épidémie récente de diphtérie et les causes de sa gravité. — *Académie de Médecine*, 10 mai 1927.

— Grippe et diphtérie. — *Monde Médical*, 1er octobre 1927.

— La vaccination antidiphtérique. — *Vie Médicale*, 10 mars 1928.

P. Lereboullet et G. Boulanger-Pilet. — Manuel clinique et thérapeutique de la diphtérie. — J.-B. Baillière, édit. 1928.

P. Lereboullet, Boulanger-Pilet et Gournay. — Les résultats

de la vaccination antidiphtérique à l'anatoxine de Ramon. — *Bull. Soc. Méd. Hôp.*, avril 1926.

P. Lereboullet, Boulanger-Pilet et Gournay. — La pratique de la prophylaxie actuelle de la diphtérie. Applications respectives du sérum purifié et du vaccin antidiphtérique. — *Journal Médical Français*, octobre 1926.

P. Lereboullet, Boulanger-Pilet et Joannon. — L'anatoxine dans la prophylaxie de la diphtérie. — *Médecine Infantile*, septembre 1925.

P. Lereboullet, Boulanger-Pilet et M. Lelong. — L'anatoxiréaction de Zœller chez l'enfant. — *Bull. Soc. Méd. Hôp.*, octobre 1924.

P. Lereboullet et P. Joannon. — Immunisation antidiphtérique de l'enfant par l'anatoxine diphtérique. Allergie et réaction locale. — *Bull. Soc. Méd. Hôp.*, juillet 1924.

P. Lereboullet et P. Joannon. — Durée de l'immunité conférée par l'anatoxine diphtérique. — *Bull. Soc. Méd., Hôp.*, mai 1925.

P. Lereboullet et P. Joannon. — L'immunisation spontanée contre la diphtérie en milieu hospitalier. — *Paris Médical*, 25 octobre et 27 décembre 1924.

P. Lereboullet et P. Joannon. — L'immunisation spontanée occulte contre la diphtérie. — *Journal Médical Français*, octobre 1926.

E. Lesné. — Prophylaxie des accidents sériques par l'emploi d'un sérum privé d'une partie de ses albumines. — *Bul. Soc. Méd. Hôp.*, mai 1924.

— La vaccination antidiphtérique par voie nasale. — *La Clinique*, avril 1928.

E. Lesné et Marquézy. — Le sérum antidiphtérique purifié. (L'antitoxine diphtérique). — *Journal Médical Français*, octobre 1926.

E. Lesné, Marquézy, Lemaire et Monmigant. — De l'immunisation antidiphtérique par voie nasale chez l'enfant. — *Société de pédiatrie*, 17 mai 1927.

J. Leviez. — De la vaccination antidiphtérique par l'anatoxine diphtérique de Ramon. — Thèse Paris, 1926.

M. Maillet. — A propos des rhino-pharyngites avec bacilles diphtériques. — Société de pédiatrie, 28 février 1928.

P. Maridet. — Le sérum purifié dans la prophylaxie et le traitement de la diphtérie. — Thèse Paris, 1927.

L. Martin et G. Loiseau. — L'immunisation antidiphtérique par l'anatoxine. — *Journal Médical Français*, octobre 1926.

L. Martin, G. Loiseau et A. Laffaille. — Essais d'immunisation des collectivités avec l'anatoxine diphtérique. — *Bull. Soc. Méd. Hôp.*, juin 1925.

L. Martin, G. Loiseau et A. Laffaille. — Sur l'immunisation par l'anatoxine diphtérique dans les milieux scolaires et dans les préventoriums et sanatoriums contaminés. — *Bull. Soc. Méd. Hôp.*, mai 1925.

P. Mirault. — Prophylaxie de la diphtérie en milieux contaminés par le vaccin antidiphtérique. (Anatoxine de Ramon). — Thèse Paris, 1926.

Mouriquand et Sédallian. — Transmission de l'immunité antidiphtérique (anatoxine) de la mère à l'enfant. — *Société Médicale des Hôpitaux de Lyon*, 17 janvier 1928.

E. Nassau. — Quelques observations sur la prophylaxie de la diphtérie avec l'anatoxine de Ramon. — *Deutsche medizinische Wochenschrift*, 24 juin 1927.

C.-C. Okeil et A.-J. Eagleton. — Contrôle rapide des épidémies de diphtérie dans les écoles. — *Lancet*, 19 avril 1924.

G. Ramon. — Sur l'anatoxine diphtérique et sur les anatoxines en général. — *Annales de l'Institut Pasteur*, janvier 1925.

— L'anatoxine diphtérique et les anatoxines en général. Etudes expérimentales. — *Journal Médical Français*, octobre 1926.

— Les sérums antidiphtérique et antitétanique purifiés. — *Journal Médical Français*, octobre 1926.

— La prophylaxie de la diphtérie et la vaccination par l'anatoxine diphtérique. — *Revue d'Hygiène*, juin 1927.

G. Ramon et Chr. Zœller. — Les « vaccins associés » par union d'une anatoxine et d'un vaccin microbien (T. A. B.) ou par mélanges d'anatoxines. — Société de Biologie, 16 janvier 1926.

G. Ramon et Chr. Zœller. — De l'immunisation antitoxique par voie nasale chez l'homme et du mécanisme de l'immunisation occulte. — Société de Biologie, 19 mars 1927.

G. Ramon et Chr. Zœller. — Nouveaux résultats concernant les rhino-vaccinations antitoxiques. — Société de Biologie, 23 juillet 1927.

G. Ramon et Chr. Zœller. — La floculation dans les mélanges antigène diphtérique-sérum humain et l'appréciation de l'immunité antidiphtérique chez l'homme. — Société de Biologie, 22 octobre 1927.

G. Ramon et Chr. Zœller. — L'immunité antidiphtérique chez les rougeoleux. — Société de Biologie, 3 mars 1928.

J. Renault. — A propos du vœu de l'Académie de Médecine sur la vaccination antidiphtérique. — Académie de Médecine, 13 mars 1928.

J. Roubinowitch, G. Loiseau et A. Laffaille. — Immunisation antidiphtérique chez l'enfant avec l'anatoxine diphtérique. — *Bul. Soc. Méd. Hôp.*, mai 1924.

J. Roubinowitch, G. Loiseau et A. Laffaille. — Sur la durée de l'immunité active après vaccination antidiphtérique par l'anatoxine. — *Bul. Soc. Méd. Hôp.*, mai 1926.

G. Schreiber. — Médecine préventive de la diphtérie. — Concours Médical, novembre 1925.

— La vaccination antidiphtérique préventive. — *La Clinique*, avril 1928.

VEZEAUX DE LAVERGNE et PERRIER. — La séroprophylaxie. — *Revue d'Hygiène*, octobre 1924.

J.-P. WATT. — La réaction de Schick et l'immunisation active contre la diphtérie. — *British Medical Journal*, 6 juin 1925.

Chr. ZŒLLER. — La vaccination par l'anatoxine diphtérique chez l'adulte. — *Bull. Soc. Méd. Hôp.*, mai 1924.

— L'anatoxi-réaction ou protéino-réaction révélatrice de l'allergie diphtérique. — *Bul. Soc. Méd. Hôp.*, juillet 1924.

— Le sujet allergique immunisé. Valeur de l'anatoxi-réaction au cours d'une enquête épidémiologique. — *Bul. Soc. Méd. Hôp.*, octobre 1924.

— La vaccination contre la diphtérie. Ses conditions biologiques. — *Presse Médicale*, 19 mai 1926.

— La vaccination antidiphtérique par l'anatoxine. — *Presse Médicale*, 26 mars 1926.

— Les anatoxines. — *Gazette des Hôpitaux*, 19 juin 1926.

— Laryngite diphtérique de l'adulte; les caprices de l'immunisation occulte. — *Bull. Soc. Méd. Hôp.*, mars 1928.

— Des rapports de la réactivité antitoxique et de l'anergie. — *Bul. Soc. Méd. Hôp.*, mars 1928.

Chr. ZŒLLER et G. RAMON. — La vaccination par « vaccins associés ». — *Paris Médical*, 5 juin 1926.

Chr. ZŒLLER et G. RAMON. — La rhino-vaccination antitoxique et en particulier antidiphtérique. Du mécanisme de l'immunisation occulte. — Académie de Médecine, 28 juin 1927.

Chr. ZŒLLER et G. RAMON. — Les vaccinations par voie nasale. La rhino-vaccination antitoxique. — *Presse Médicale*, 27 août 1927.

Table des Matières

Avant-propos 13

Chapitre I. — La prophylaxie ancienne de la diphtérie.. 14

Chapitre II. — Les nouvelles acquisitions..... 17

Introduction. La réaction de Schick..... 17

La vaccination antidiphtérique. L'anatoxine..... 21

La sérothérapie préventive. Le sérum purifié..... 39

Le traitement des porteurs de germes..... 50

Chapitre III. — Les résultats obtenus..... 54

1° Anatoxine 54

2° Sérum purifié 64

Chapitre IV. — La mise en œuvre de la prophylaxie de la diphtérie 68

En période d'épidémie..... 69

En dehors des épidémies..... 83

Conclusions 97

Bibliographie 99

Limoges, Imprimerie Commerciale PERRETTE